

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 192**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/20**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10182198 .1**  
96 Fecha de presentación: **07.10.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2316430**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.05.2011**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden un éster de ácido fumárico**

30 Prioridad:  
08.10.2004 DK 200401546  
10.11.2004 DK 200401736  
11.02.2005 DK 200500211  
23.03.2005 DK 200500419  
16.06.2005 US 691513 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.09.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.09.2012**

73 Titular/es:  
**Forward Pharma A/S**  
**c/o NB Capital ApsOstergade 24A, 1**  
**1100 Copenhagen K, DK**

72 Inventor/es:  
**Nilsson, Henrik;**  
**Schönharting, Florian;**  
**Müller, Bernd W y**  
**Robinson, Joseph R.**

74 Agente/Representante:  
**Fúster Olaguibel, Gustavo Nicolás**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 387 192 T3

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden un éster de ácido fumárico.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden un éster de ácido fumárico como sustancia activa. Las composiciones son adecuadas para su uso en el tratamiento de por ejemplo psoriasis u otros trastornos hiperproliferativos, inflamatorios o autoinmunitarios y se diseñan para liberar el éster de ácido fumárico de una manera controlada de modo que pueden evitarse altas concentraciones locales de la sustancia activa dentro del tubo digestivo tras la administración oral y, de ese modo, permitir una reducción en los efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo.

**Antecedentes de la invención**

10 Se han usado ésteres de ácido fumárico, es decir, fumarato de dimetilo en combinación con hidrogenofumarato de etilo en el tratamiento de psoriasis durante muchos años. La combinación se comercializa con el nombre comercial Fumaderm®. Está en forma de comprimidos destinados para uso oral y está disponible en dos concentraciones de dosificación diferentes (Fumaderm® Initial y Fumaderm®):

	Fumaderm® Initial	Fumaderm®
Fumarato de dimetilo	30 mg	120 mg
Hidrogenofumarato de etilo, sal de calcio	67 mg	87 mg
Hidrogenofumarato de etilo, sal de magnesio	5 mg	5 mg
Hidrogenofumarato de etilo, sal de zinc	3 mg	3 mg

15 Las dos concentraciones están destinadas a aplicarse en un régimen de dosis de base individual comenzando con Fumaderm® Initial en una dosis creciente, y luego tras por ejemplo tres semanas de tratamiento cambiando a Fumaderm®. Tanto Fumaderm® Initial como Fumaderm® son comprimidos recubiertos entéricos.

20 Otra composición comercializada es Fumaraat 120® que contiene 120 mg de fumarato de dimetilo y 95 mg de monoetilfumarato de calcio (TioFarma, Oud-Beijerland, Países Bajos). En una publicación reciente (Litjens *et al.* Br. J. Clin. Pharmacol. 2004, vol. 58:4, págs. 429-432), se describe el perfil farmacocinético de Fumaraat 120® en sujetos sanos. Los resultados muestran que a una dosis oral única de Fumaraat 120® le sigue una elevación en la concentración sérica de fumarato de monometilo y sólo se observan concentraciones insignificantes de fumarato de dimetilo y ácido fumárico. Los resultados indican que el fumarato de dimetilo se hidroliza rápidamente a fumarato de monometilo en un entorno alcalino, pero según los autores no en un entorno ácido. Como la composición tiene recubrimiento entérico, se contempla que la captación del fumarato tiene lugar principalmente en el intestino delgado, donde el fumarato de dimetilo antes de la captación se hidroliza al monoéster debido a un entorno alcalino, o puede convertirse rápidamente debido a esterases en la circulación. Además, el estudio muestra que  $t_{max}$  y  $C_{max}$  se ven sometidas a un efecto de los alimentos, es decir,  $t_{max}$  se prolonga (la media para condiciones de ayuno es de 182 min., mientras que para condiciones de alimentación la media es de 361 min.) [el tiempo de demora es de 90 min. para el ayuno y de 300 min. para la alimentación] y  $C_{max}$  disminuye (ayuno: 0,84 mg/l, alimentación: 0,48 mg/l) por la ingesta de alimentos simultánea. Otro estudio (Reddingius W.G. Bioanalysis and Pharmacokinetics of Fumarates in Humans. Dissertation ETH Zurich No. 12199 (1997)) en sujetos sanos con dos comprimidos de Fumaderm® P forte reveló valores de  $C_{max}$  (determinados como fumarato de monoetilo o de monometilo) en un intervalo de desde 1,0 hasta 2,4 µg/ml y un  $t_{max}$  en un intervalo de desde 4,8 hasta 6,0 horas.

35 Los documentos US 6.277.882 y US 6.355.676 dan a conocer respectivamente el uso de hidrogenofumaratos de alquilo y el uso de determinadas sales de ésteres monoalquílicos de ácido fumárico para preparar microcomprimidos para el tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica, neurodermatitis y enteritis regional de Crohn. El documento US 6.509.376 da a conocer el uso de determinados fumaratos de dialquilo para la preparación de preparaciones farmacéuticas para su uso en medicina de trasplantes o la terapia de enfermedades autoinmunitarias en forma de microcomprimidos o microgránulos. El documento US 4.959.389 da a conocer composiciones que contienen diferentes sales de éster monoalquílico de ácido fumárico solo o en combinación con fumarato de dialquilo. El documento GB 1.153.927 se refiere a composiciones médicas que comprenden compuestos de anhídrido dimetilmaleico y/o ácido dimetilmaleico y/o ácido dimetilfumárico. El caso clínico

“Treatment of disseminated granuloma annulare with fumaric acid esters” de BMC Dermatology, vol. 2, n.º 5, 2002, se refiere al tratamiento con ésteres de ácido fumárico.

5 Sin embargo, la terapia con fumaratos como por ejemplo Fumaderm® da lugar frecuentemente a efectos secundarios gastrointestinales tales como por ejemplo saciedad, diarrea, calambres en los abdominales superiores, flatulencias y náuseas.

Por consiguiente, hay una necesidad de desarrollar composiciones que comprenden uno o más ésteres de ácido fumárico terapéutica o profilácticamente activos que proporcionen un tratamiento mejorado con una reducción en los efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo tras su administración oral.

10 Además, los presentes productos disponibles comercialmente contienen una combinación de dos ésteres diferentes de los cuales uno de los ésteres (concretamente el hidrogenofumarato de etilo que es el éster monoetilico de ácido fumárico) está presente en tres formas de sal diferentes (es decir, la sal de calcio, magnesio y zinc). Aunque cada forma individual puede tener su propio perfil terapéutico, sería ventajoso tener un producto mucho más sencillo, si es posible, con el fin de obtener un efecto terapéutico adecuado.

15 Los presentes inventores contemplan que pueda obtenerse un régimen de tratamiento mejorado mediante la administración de una composición farmacéutica que está diseñada para administrar la sustancia activa de una manera controlada, es decir, de una manera que se prolonga, ralentiza y/o retarda en comparación con el producto disponible comercialmente. Además, se contempla que en lugar de usar una combinación de diferentes ésteres de ácido fumárico, pueda lograrse una respuesta terapéutica adecuada mediante el uso de un único éster de ácido fumárico solo tal como ácido dimetilfumárico.

## 20 Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra un ejemplo de un perfil de disolución *in vitro* de una cápsula preparada tal como se describe en el ejemplo 5.

La figura 2 muestra un ejemplo de un perfil de disolución *in vitro* de una muestra de un comprimido (antes de aplicarse el recubrimiento entérico) preparado tal como se describe en el ejemplo 16.

25 La figura 3 muestra un ejemplo de un perfil de disolución *in vitro* de una muestra de un comprimido (antes de aplicarse el recubrimiento entérico) preparado tal como se describe en el ejemplo 17.

## Descripción de la invención

30 Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que, tras su administración y en comparación con la obtenida tras la administración oral de comprimidos Fumaderm® en una dosificación equivalente, proporciona una reducción en los efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo (gastrointestinales).

35 Tal como se mencionó anteriormente, los presentes inventores contemplan que un modo adecuado de reducción de los efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo es mediante la administración de la sustancia activa en forma de una composición de liberación controlada.

40 Por consiguiente, la presente invención se refiere en un aspecto adicional a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las primeras 2 horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M pH 6,5 como medio de disolución, es tal como sigue:

45 en el plazo de las primeras 3 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 70% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

en el plazo de las primeras 4 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 92% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

en el plazo de las primeras 5 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 94% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

50 en el plazo de las primeras 6 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 95% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

en el plazo de las primeras 7 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 98% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

en el plazo de las primeras 9 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 99% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición y/o

5 en el plazo de las primeras 12 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 99% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.

10 En el presente contexto, una composición de liberación controlada es una composición que se diseña para liberar el éster de ácido fumárico de una manera prolongada, lenta y/o retardada en comparación con la liberación del producto disponible comercialmente Fumaderm®, cuando se somete a prueba en condiciones comparables (por ejemplo para estudios *in vivo*: equivalentes de dosis, con o sin comida normalizada etc., o para estudios *in vitro*: equivalentes de dosis, aparato de prueba de disolución y condiciones de trabajo incluyendo por ejemplo la composición, el volumen y la temperatura del medio de disolución empleado, la velocidad de rotación, etc.).

15 La liberación *in vivo* puede someterse a prueba midiendo la concentración plasmática en periodos de tiempo determinados y obteniendo de ese modo un perfil de concentración plasmática frente a tiempo para el éster de ácido fumárico en cuestión o, si es relevante, un metabolito del mismo. (Por ejemplo en el caso de fumarato de dimetilo, se prevé que la sustancia activa sea hidrogenofumarato de metilo, es decir, el éster monometílico de ácido fumárico). Además, se contempla que el metabolismo tenga lugar ya dentro del tubo digestivo o durante el paso por la mucosa gastrointestinal, o tras el primer paso a través de la circulación hepática. Por consiguiente, cuando se administra fumarato de dimetilo, el componente relevante que buscar en el plasma puede ser el éster monometílico y no el éster dimetílico de ácido fumárico.

20 Pueden usarse también otras pruebas para determinar o proporcionar una medición de la liberación de la sustancia activa *in vivo*. Por tanto, pueden usarse animales (por ejemplo ratones, ratas, perros, etc.) como modelo. Los animales reciben las composiciones en investigación y tras periodos de tiempo especificados, se sacrifican los animales y se determina el contenido del principio activo (o metabolito del mismo, si es relevante) en el plasma u órganos específicos o se extrae del contenido intestinal.

25 Otra prueba implica el uso de un segmento específico de un intestino animal. El segmento se coloca en un aparato de disolución adecuado que contiene dos compartimentos (un donador y un receptor) separados por el segmento, y se coloca la composición en investigación en un medio adecuado en un compartimento (el compartimento donador). La composición liberará la sustancia activa que posteriormente se transporta a través del segmento intestinal. Por consiguiente, a intervalos de tiempo adecuados, se mide la concentración de la sustancia activa (o, si es relevante, el metabolito) en el compartimento receptor.

Un experto en la técnica podrá adaptar el método mencionado anteriormente a la composición específica.

35 Con respecto a métodos *in vitro*, están disponibles métodos bien establecidos, especialmente métodos descritos por monografías oficiales como, por ejemplo, la farmacopea estadounidense (USP) o la farmacopea europea. Un experto en la técnica sabrá qué método elegir y cómo seleccionar las condiciones específicas para llevar a cabo la prueba *in vitro*. Por ejemplo, la USP recomienda que las pruebas *in vitro* se lleven a cabo a 37 +/- 1,0 tal como 37 +/-0,5 grados Celsius/centígrados. Una prueba de disolución adecuada es, por ejemplo, tal como se describe en el ejemplo 29, para cápsulas, en las que el perfil de disolución se determina tal como se describe en la farmacopea estadounidense a 37°C usando una cesta giratoria a 100 rpm empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las primeras 2 horas de la prueba y luego seguido por tampón fosfato 0,05 M pH 6,5 como medio de disolución durante el resto del periodo de prueba, y, por ejemplo, tal como se describe en el ejemplo 30, para comprimidos en los que el perfil de disolución se determina tal como se describe en la farmacopea estadounidense a 37°C usando un aparato de disolución de paletas a 100 rpm empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las primeras 2 horas de la prueba y luego seguido por tampón fosfato 0,05 M pH 45 6,5 como medio de disolución para el resto del periodo de prueba.

50 Tal como se mencionó anteriormente, la liberación *in vivo* de la sustancia activa se prolonga, ralentiza y/o retarda en comparación con la composición Fumaderm® disponible comercialmente. En el presente contexto, el término "prolonga" pretende indicar que la sustancia activa se libera durante un periodo de tiempo más largo que Fumaderm® tal como al menos durante un periodo de tiempo que es al menos 1,2 veces, tal como, por ejemplo, al menos 1,5 veces, al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces o al menos 5 veces mayor que el de Fumaderm®. Por tanto, si se libera por ejemplo el 100% de fumarato de dimetilo a partir de comprimidos de Fumaderm® 3 horas tras el comienzo de una prueba adecuada, entonces se libera el 100% de fumarato de dimetilo en una composición según la invención al menos 3,6 horas tras el comienzo de una prueba adecuada.

55 En el presente contexto, el término "retarda" pretende indicar que la liberación de la sustancia activa comienza en un punto en el tiempo posterior en comparación con la de Fumaderm® (tal como a 30 min. o más tarde tal como, por ejemplo, 45 min. o más tarde, 1 hora o más tarde o 1,5 horas o más tarde, alternativamente, de manera que la liberación inicial durante las primeras 2 horas es mucho menor en comparación con la de

Fumaderm® (es decir, inferior al 80% p/p tal como, por ejemplo, inferior al 70% p/p, inferior al 60% p/p o inferior al 50% de la de Fumaderm®).

Tal como se usa en la presente invención, un efecto secundario gastrointestinal (GI) puede incluir, pero no se limita a diarrea, dolor de estómago, dolor abdominal, calambres abdominales, náuseas, flatulencias, tenesmo, meteorismo, un aumento de la frecuencia de las deposiciones, una sensación de saciedad y calambres en los abdominales superiores.

En el presente contexto, una reducción de los efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo pretende indicar una disminución en la gravedad y/o incidencia entre una población de pacientes tratados dada, en comparación con los efectos secundarios GI observados tras la administración de la composición según la invención en comparación con la de Fumaderm®. Por tanto una reducción en los efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo según esta definición podría interpretarse como una reducción sustancial en la incidencia de cualquiera de los efectos secundarios GI enumerados anteriormente, tal como una reducción de al menos el 10% en la incidencia o más preferiblemente una reducción de al menos el 20% en la incidencia o incluso más preferible una reducción de más del 30% en la incidencia. Una reducción en los efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo también puede expresarse como una reducción sustancial en la gravedad de cualquiera de los efectos secundarios GI enumerados anteriormente, tal como una reducción en la gravedad y/o la frecuencia de diarrea, dolor de estómago, dolor abdominal, calambres abdominales, náuseas, flatulencias, tenesmo, meteorismo, aumento de la frecuencia de las deposiciones, una sensación de saciedad o calambres en los abdominales superiores. La reducción de los efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo, tal como se describió anteriormente, puede monitorizarse en un entorno de ensayo clínico, comparando la administración de la composición según el título de la invención o bien con Fumaderm® o bien con placebo. En el caso de un ensayo controlado por placebo, la incidencia de efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo en los pacientes que reciben la composición según la invención en comparación con el grupo de placebo puede compararse con ensayos históricos que comparan Fumaderm® con placebo (véase por ejemplo Altmeyer *et al*, J. Am. Acad. Dermatol. 1994; referencia completa: Altmeyer PJ *et al*, Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. J. Am. Acad. Dermatol. 1994; 30:977-81). Normalmente, se incluyen pacientes que padecen psoriasis en un estudio de este tipo, y normalmente más del 10% del área de superficie corporal estará afectada por la psoriasis (psoriasis grave). Sin embargo, también pueden incluirse pacientes en los que entre el 2 y el 10 por ciento del área de superficie corporal está afectada (psoriasis moderada). También pueden seleccionarse los pacientes basándose en el índice de gravedad del área de psoriasis (PASI). Normalmente, se incluyen pacientes dentro de un determinado intervalo de PASI, tal como entre 10 y 40, o tal como entre 12 y 30, o tal como entre 15 y 25. Pueden incluirse pacientes con cualquier tipo de psoriasis (tipo en placa crónica, tipo exantemática guttata, tipo pustular, eritrodermia psoriásica o tipo palmoplantar), pero en algunos casos sólo se incluyen pacientes con el tipo en placa crónica. Aproximadamente de 15 a 20 pacientes en cada grupo de tratamiento (composición según la invención y Fumaderm® o placebo) son suficientes en la mayoría de los casos, pero más preferiblemente se incluyen de aproximadamente 30 a 50 pacientes en cada rama del estudio. La duración total del estudio puede ser tan corta como de un día a una semana, pero más preferiblemente el estudio discurrirá durante de 8 semanas a 12 semanas o hasta 16 semanas. Los efectos secundarios pueden evaluarse por ejemplo como el número total de veces que se notificó un determinado efecto secundario en cada grupo (independientemente de cuántos pacientes han experimentado el efecto secundario), o los efectos secundarios pueden evaluarse como el número de pacientes que han experimentado un determinado efecto secundario un determinado número de veces, tal como al menos una vez o al menos dos veces o al menos tres veces durante la duración del estudio. Además, puede monitorizarse la gravedad de un efecto secundario, o una determinada gravedad de un efecto secundario puede requerir que se califique como efecto secundario en el estudio. Un modo conveniente de evaluación de la gravedad de un efecto secundario es mediante una escala análoga visual (VAS).

#### *Sustancia activa*

La sustancia activa en una composición de la invención es cualquier éster de ácido fumárico. En una realización de la invención, el éster de ácido fumárico se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en fumarato de dimetilo, fumarato de dietilo, fumarato de dipropilo, fumarato de dibutilo, fumarato de dipentilo, fumarato de metil-etilo, fumarato de metil-propilo, fumarato de metil-butilo, fumarato de metil-pentilo, fumarato de monometilo, fumarato de monoetilo, fumarato de monopropilo, fumarato de monobutilo y fumarato de monopentilo, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización específica de la invención, el éster de ácido fumárico es un éster monoalquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico que está presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Sales adecuadas son por ejemplo sales de metales tales como una sal seleccionada de sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos incluyendo sal de sodio, potasio, calcio, magnesio o zinc.

El término alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene desde uno hasta cinco átomos de carbono incluidos, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-propilo y pentilo.

En otra realización, la composición según la invención comprende fumarato de dimetilo como sustancia activa.

En una realización adicional, la composición según la invención comprende fumarato de monometilo como sustancia activa opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable como por ejemplo su sal de sodio, potasio, calcio, magnesio y/o zinc.

En otra realización, la composición según la invención consiste esencialmente en fumarato de dimetilo como sustancia activa.

En otra realización, la composición según la invención consiste en fumarato de dimetilo como sustancia activa.

En una realización adicional, la composición según la invención consiste esencialmente en fumarato de monometilo como sustancia activa opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable como por ejemplo su sal de sodio, potasio, calcio, magnesio y/o zinc.

En una realización adicional, la composición según la invención consiste en fumarato de monometilo como sustancia activa opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable como por ejemplo su sal de sodio, potasio, calcio, magnesio y/o zinc.

En una realización adicional, la composición según la invención comprende fumarato de dimetilo y fumarato de monometilo (opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable como por ejemplo su sal de sodio, potasio, calcio, magnesio y/o zinc) como sustancias activas, en una razón en peso de entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10:1.

En una realización adicional, la composición según la invención consiste esencialmente en fumarato de dimetilo y fumarato de monometilo (opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable como por ejemplo su sal de sodio, potasio, calcio, magnesio y/o zinc) como sustancia activas, en una razón en peso de entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10:1.

En una realización adicional, la composición según la invención consiste en fumarato de dimetilo y fumarato de monometilo (opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable como por ejemplo su sal de sodio, potasio, calcio, magnesio y/o zinc) como sustancia activas, en una razón en peso de entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 10:1.

#### *Composiciones cosméticas y/o farmacéuticas*

El problema que la invención soluciona se refiere a la aparición de efectos secundarios gastrointestinales tras la administración oral de ésteres de ácido fumárico. Al prolongar y/o retrasar la liberación de la sustancia activa de la composición, se prevé que la concentración local de la sustancia activa en sitios específicos del tubo digestivo se reduzca (en comparación con la de Fumaderm®), lo que a su vez conduce a una reducción en los efectos secundarios gastrointestinales. Por consiguiente, composiciones que permiten una liberación prolongada y/o lenta de un éster de ácido fumárico tal como se definió anteriormente están dentro del alcance de la presente invención.

Tales composiciones las conoce bien el experto en la técnica e incluyen por ejemplo sistemas de administración de fármacos controlados por difusión, sistemas de administración de fármacos controlados por presión osmótica, sistemas de administración de fármacos erosionables, etc. Además, hay compañías farmacéuticas que basándose en una tecnología específica (tal como se mencionó anteriormente) pueden proporcionar una composición específica con características de liberación específicas de la sustancia activa. Por consiguiente, un experto en la técnica sabrá cómo obtener un producto adecuado una vez que se ha dado cuenta de una necesidad específica con respecto a una sustancia farmacológica particular. A modo de ejemplo, Eurand es una de tales compañías que ofrecen soluciones técnicas con el fin de obtener una composición farmacéutica de liberación controlada que contiene una sustancia activa específica y que tiene requisitos específicos con respecto a la liberación de la sustancia activa de la composición (véase por ejemplo <http://www.eurand.com>). Otra compañía es MacroMed, Inc. que ha desarrollado una tecnología que implica un denominado SQZgel™ (<http://macromed.com>, el mecanismo de acción de SQZgel™ es una mezcla de polímeros sensibles al pH combinada con un recubrimiento externo. En el entorno ácido del estómago, el polímero se empapa con agua y se hincha, atrapando el fármaco. Tras entrar en el pH más alto de los intestinos, el polímero se contrae lentamente, o se "exprime" a una velocidad "perfectamente afinada" liberando la composición activa de una manera sostenida), o Egalet a/s que tiene una tecnología basada en extrusión específica (<http://www.egalet.com>, elementos clave de la tecnología Egalet® son un recubrimiento biodegradable y una matriz, que comprende el fármaco activo, que es de superficie erosionable, hidrófoba y está compuesta por PEG-estearato. Una de las tecnologías Egalet® es el sistema de liberación constante 2K Egalet®, que es un modelo de producción de 2 componentes que consiste en un recubrimiento y una matriz. El fármaco se distribuye uniformemente por toda la matriz Egalet® para su liberación constante a lo largo del tiempo. También son de interés en el presente contexto tecnologías como por ejemplo las tecnologías de Eurand Diffucaps (se crean perfiles de liberación de fármaco estratificando el fármaco activo sobre un núcleo neutro tal

5 como gránulos, cristales o esferas de azúcar seguido por una membrana funcional que controla la velocidad. Las perlas Diffucaps/Surecaps son de pequeño tamaño, de aproximadamente 1 mm o menos de diámetro. Incorporando perlas de perfiles de liberación de fármaco diferentes en cápsulas de gelatina duras, pueden lograrse perfiles de liberación de combinación), Diffutabs (la tecnología Diffutab incorpora una combinación de polímeros hidrófilos que controlan la liberación de fármaco a través de difusión y erosión de un comprimido de matriz), Minitabs (Minitabs de Eurand son comprimidos minúsculos (2 mm x 2 mm) que contienen excipientes que forman gel que controlan la velocidad de liberación de fármaco. Pueden añadirse membranas adicionales para controlar adicionalmente la velocidad de liberación), Orbexa (esta tecnología produce perlas que son de densidad y tamaño controlados con técnicas de esferonización y extrusión de granulación de base definida. Las perlas resultantes pueden recubrirse con membranas que controlan la velocidad de liberación para lograr un control adicional de la velocidad de liberación y pueden cargarse en cápsulas o proporcionarse en forma de sobre) y SDS (la tecnología SDS de Eurand usa polímeros funcionales o una combinación de polímeros funcionales y aditivos específicos, tales como materiales poliméricos compuestos, para administrar un fármaco a un sitio de absorción óptima a lo largo del tubo digestivo. Con el fin de lograr esto, Eurand produce por primera vez formas farmacéuticas multiparticuladas tales como Diffucaps o Minitabs de Eurand, que incorporan el fármaco activo. Estas formas farmacéuticas se recubren entonces con membranas poliméricas dependientes/independientes del pH que administrarán el fármaco al sitio deseado. Éstas se cargan entonces en cápsulas de gelatina duras).

20 Otra tecnología interesante para su uso en la formulación de composiciones según la presente invención es la denominada tecnología MeltDose® tal como se describe en el documento WO 03/004001 (véase <http://www.lifecyclepharma.com>. MeltDose® implica formular moléculas solubilizadas, individuales para dar comprimidos. Formulando moléculas individuales, la limitación primaria de la absorción oral de fármacos con baja solubilidad en agua se elimina, y puede lograrse una biodisponibilidad superior). Empleando esta tecnología, es posible obtener un material particulado que es adecuado para su procesamiento para dar diversas formas de dosificación farmacéuticas, por ejemplo en forma de grageas o comprimidos. Además, la tecnología es adecuada para su uso tal como es posible para obtener un perfil de liberación adecuado de la sustancia activa, por ejemplo tales como los perfiles de liberación descritos en el presente documento. En una realización, las grageas adecuadas para su uso pueden tener un tamaño de partícula medio mayor de 2000 µm. En otra realización, las grageas adecuadas para su uso pueden tener un tamaño de partícula medio de desde aproximadamente 0,01 µm hasta aproximadamente 250 µm.

30 Otro principio de formulación adecuado específico para su uso en el presente contexto es la formulación en un entorno lipófilo tal como, por ejemplo, cápsulas de gelatina blandas. Un ejemplo adecuado de este principio de formulación es Vegicaps Soft de Scherer (una tecnología de cápsulas blandas basadas en carragenanos y almidón, que a pesar de ser el 100% vegetal, ofrece todavía todos los atributos clave de cápsulas de gelatina blandas tradicionales. Éstas incluyen una forma farmacéutica blanda y flexible que proporciona facilidad para tragar). (Para información adicional véase <http://www.rpscherer.de/page.php?pageID=94>).

40 Un ejemplo específico adicional de una formulación adecuada comprende la formulación de la sustancia activa junto con concentrado de vitamina E en cápsulas de gelatina duras o blandas. Esta formulación, en una forma modificada, es la base del producto comercial de ciclosporina, Neoral®, que contiene, entre otras cosas, mono-di-triglicéricos de aceite de maíz, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 NF, DL- $\alpha$ -tocoferol USP (parte de la familia de la vitamina E), gelatina NF, glicerol, negro de óxido de hierro, propilenglicol USP, dióxido de titanio USP, carmina y alcohol además de ciclosporina.

45 Otro ejemplo específico de una formulación adecuada comprende la formulación de sustancia activa junto con etanol, succinato de tocoferoletilenglicol 1000 (TPGS), aceite de maíz y cera en cápsulas de gelatina duras o blandas. Este producto puede ser una forma farmacéutica sólida o semisólida. La velocidad de liberación de esta formulación depende de la degradación debido a lipasas en el intestino.

50 Un ejemplo adicional de una formulación adecuada comprende la formulación de la sustancia activa junto con etanol, succinato de tocoferoletilenglicol 1000 (TPGS), aceite de maíz y glicéridos poliglicolizados (por ejemplo Gelucire) en cápsulas de gelatina duras o blandas. Este producto puede ser una forma farmacéutica sólida o semisólida. La velocidad de liberación de esta formulación depende de la degradación debido a lipasas en el intestino.

Un ejemplo adicional de una formulación adecuada es un sistema de administración de fármacos de dosis pulsada oral. Esta forma farmacéutica puede percibirse como una forma modificada de los comprimidos Repetab de Schering. Una parte de la composición de la presente invención se pone en el núcleo de un comprimido.

55 El núcleo puede prepararse por ejemplo mediante granulación continua o granulación en húmedo convencional tal como extrusión seguido por compactación del granulado para dar comprimidos. El núcleo se recubre entonces usando una tecnología apropiada, preferiblemente mediante suspensión en aire usando un polímero de recubrimiento entérico tal como Eudragits.

5 La primera dosis que se libera se recubre por compresión sobre el núcleo o se recubre por suspensión en aire o bien con el recubrimiento entérico o bien sobre la parte superior del recubrimiento entérico. En una realización de la invención, la primera dosis que se libera se recubre por suspensión en aire con el recubrimiento entérico. En una realización adicional de la invención, la primera dosis que se libera se recubre por compresión sobre el núcleo, con el fin de evitar la liberación de la composición según la invención antes de la degradación del recubrimiento entérico, produciéndose normalmente tal degradación a valores de pH superiores a los encontrados en el ventrículo gástrico; es decir, la degradación del recubrimiento entérico se produce normalmente tras el paso por el ventrículo gástrico.

10 Un ejemplo adicional de una formulación adecuada es un sistema de administración de fármacos sostenida oral. Una parte de la composición de la presente invención se pone en el núcleo de un comprimido.

El núcleo puede prepararse por ejemplo mediante granulación continua o granulación en húmedo convencional tal como extrusión seguido por compactación del granulado para dar comprimidos. El núcleo se recubre usando una tecnología apropiada, preferiblemente mediante suspensión en aire usando etilcelulosa y un excipiente hidrófilo tal como hidroxipropilcelulosa (HPC).

15 La primera dosis que se libera se recubre por compresión sobre el núcleo o se recubre por suspensión en aire o bien con el recubrimiento entérico o bien sobre la parte superior del recubrimiento entérico. En una realización preferida de la invención, la primera dosis que se libera se recubre por suspensión en aire con el recubrimiento entérico. En una realización adicional de la invención, la primera dosis que se libera se recubre por compresión sobre el núcleo, con el fin de evitar la liberación de la composición según la invención antes de la degradación del recubrimiento entérico, produciéndose normalmente tal degradación a valores de pH superiores a los encontrados en el ventrículo gástrico; es decir, la degradación del recubrimiento entérico se produce normalmente tras el paso por el ventrículo gástrico.

Un ejemplo adicional de una formulación adecuada se obtiene mediante ingeniería de cristales, tal como se describe por ejemplo en el documento WO 03/080034, que se incorpora en el presente documento como referencia.

25 Por consiguiente, en otra realización la composición de la invención comprende la sustancia activa en forma de microcristales con superficies hidrófilas. Además, en otra realización de la invención, los microcristales se recubren con película directamente, con el fin de lograr una formulación de liberación sostenida.

30 Otro ejemplo específico de una formulación adecuada comprende la complejación de la composición según la presente invención con ciclodextrinas genuinas y derivados de ciclodextrinas (por ejemplo derivados de alquilo e hidroxialquilo o derivados de sulfobutilo). La complejación se logra según métodos bien conocidos. Se contempla que una complejación de este tipo conduzca a una solubilidad superior y una velocidad de disolución superior de la composición según la invención, en comparación con la composición antes de la complejación. Además, se contempla que una complejación de este tipo conduzca a una biodisponibilidad superior de la composición según la invención, en comparación con la composición antes de la complejación.

35 En realizaciones específicas, la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada que puede administrarse una, dos o más veces al día, tal como una vez o dos veces o tres veces al día. Además, la composición puede diseñarse de modo que libere el éster de ácido fumárico de manera relativamente independiente del pH, es decir, la liberación no depende del pH en el tubo digestivo. Ejemplos de tales composiciones son por ejemplo composiciones en forma de formas farmacéuticas sólidas (por ejemplo comprimidos, cápsulas, grageas, perlas etc.) que se recubren con un recubrimiento de liberación controlada. Materiales adecuados para recubrimientos de liberación controlada son por ejemplo celulosa y derivados de celulosa incluyendo metilcelulosa, etilcelulosa y acetato de celulosa, o poli(etileno-co-acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo).

45 La liberación del éster de ácido fumárico tiene lugar normalmente en tres etapas a partir de una composición recubierta con una membrana de difusión controlada:

- i) en primer lugar, difunde agua (del tubo digestivo) hacia la forma farmacéutica desde los alrededores,
- ii) en segundo lugar, al menos algo del éster de ácido fumárico presente en la forma farmacéutica se disuelve por la acción del agua,
- 50 iii) el éster de ácido fumárico disuelto difunde fuera de la forma farmacéutica y hacia los alrededores (es decir, el tubo digestivo)

Otros ejemplos incluyen por ejemplo comprimidos de matriz o una forma farmacéutica que contiene una multiplicidad de unidades cada una en forma de un sistema de matriz. La sustancia activa se incrusta en una matriz que contiene por ejemplo celulosa y derivados de celulosa incluyendo celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa, povidona, poli(óxido de etileno) (PEO), polietilenglicol (PEG), poli(alcohol vinílico) (PVA), goma xantana, carragenanos y otros materiales sintéticos.

Pueden añadirse sustancias normalmente usadas como excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables a una composición de matriz.

Otros ejemplos de composiciones adecuadas son por ejemplo hidrogeles, es decir, sistemas monolíticos en los que la sustancia activa se incrusta en un polímero de red hinchable con agua. Los materiales adecuados para su uso incluyen por ejemplo polímeros acrílicos y vinílicos hidrófilos, polisacáridos como alginatos y poli(óxido de etileno).

En realizaciones específicas, una composición según la invención tiene una liberación controlada por pH (también conocida como liberación dependiente del pH) del éster de ácido fumárico. Normalmente, la liberación se diseña de modo que sólo una pequeña cantidad, si acaso alguna, del éster de ácido fumárico se libera en el estómago (pH hasta aproximadamente 3), mientras que el éster de ácido fumárico se libera en los intestinos (el pH se desplaza a aproximadamente 6-7). Una liberación controlada por pH de este tipo puede lograrse dotando a una composición de la invención de un recubrimiento entérico (la composición completa o, si la composición es una composición multiparticulada, las unidades individuales) o proporcionando una composición que libera el ácido fumárico mediante un mecanismo osmótico dependiente del pH, o mediante el empleo de enzimas adecuadas.

Los ejemplos de sustancias adecuadas para su uso como materiales de recubrimiento entérico incluyen poliacrilamidas, derivados de ftalato tales como ftalatos ácidos de hidratos de carbono, acetato-ftalato de amilosa, acetato-ftalato de celulosa, otros ftalatos de éster de celulosa, ftalatos de éter de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de metilcelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), copolímeros de poli(ácido acrílico-metacrílico), laca y copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico.

Las composiciones mencionadas anteriormente que tienen una liberación independiente del pH pueden formularse también para liberar el éster de ácido fumárico por ejemplo dotando a la composición de una capa externa de un recubrimiento entérico.

Además, las composiciones pueden formularse de una manera tal que se obtiene un retardo inicial en la liberación del éster de ácido fumárico. Un retardo de este tipo puede obtenerse por ejemplo eligiendo un recubrimiento más externo que se degrada de una manera controlada temporalmente (por ejemplo se erosiona) y sólo cuando este recubrimiento más externo se elimina por erosión, comienza la liberación del éster de ácido fumárico.

A continuación se proporciona una descripción de diversas composiciones según la invención que se diseñan para obtener una liberación adecuada del éster de ácido fumárico. Basándose en la descripción anterior y manuales dentro del campo de liberación controlada de productos farmacéuticos, un experto en la técnica sabrá cómo elegir diferentes principios de formulación con el fin de lograr el perfil de liberación requerido.

### **Composiciones diseñadas para administrarse dos o más veces al día**

Liberación independiente del pH

A continuación se facilita una descripción de realizaciones específicas, en las que el éster de ácido fumárico se libera independientemente del pH y en las que el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran dos o más veces al día. Los ejemplos de principios de formulación adecuados son por ejemplo composiciones dotadas de un recubrimiento de difusión tal como un recubrimiento de liberación controlada, materiales particulados de matriz o comprimidos de matriz, hidrogeles, sistemas de administración de fármacos de dosis pulsada, coformulación con concentrado de vitamina E o etanol, TPGS, aceite de maíz y cera, etc., incluyendo cualquiera de los principios de formulación mencionados anteriormente.

Por consiguiente, en un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando agua como medio de disolución, es tal como sigue:

en el plazo de las primeras 6 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 60% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 60% p/p, desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 55% p/p o aproximadamente el 50% de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

en el plazo de las primeras 9 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 85% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 80% p/p, o aproximadamente el 75% de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

en el plazo de las primeras 12 horas tras el inicio de la prueba se libera al menos aproximadamente el 80% p/p tal como, por ejemplo, aproximadamente el 80% p/p o más, aproximadamente el 85% p/p o más, aproximadamente el 90% p/p o más o aproximadamente el 95% p/p o más de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

- 5 la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición se libera en el plazo de las primeras 12 horas tras el inicio de la prueba.

*Liberación controlada por pH*

10 A continuación se facilita una descripción de realizaciones específicas, en las que el éster de ácido fumárico se libera dependiendo del pH y en las que el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran dos o más veces al día. Ejemplos de principios de formulación adecuados son por ejemplo composiciones dotadas de un recubrimiento entérico o hidrogeles de un tipo descrito por Zentner *et al* (documento US 6.537.584) y Bae (documento US 5.484.610), que se incorporan en el presente documento como referencia. Ejemplos adicionales de principios de formulación adecuados son por ejemplo composiciones dotadas de un recubrimiento de difusión tal como un recubrimiento de difusión de liberación controlada, materiales particulados de matriz o comprimidos de matriz, hidrogeles, sistemas de administración de fármacos de dosis pulsada, coformulación con concentrado de vitamina E o etanol, TPGS, aceite de maíz y cera, etc., incluyendo cualquiera de los principios de formulación mencionados anteriormente, opcionalmente con un recubrimiento entérico.

20 Por consiguiente, en un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las primeras 2 horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M pH 6,5 ó 6,8 como medio de disolución, es tal como sigue:

25 en el plazo de las primeras 2 horas tras el inicio de la prueba se libera al menos aproximadamente el 1% p/p tal como, por ejemplo al menos aproximadamente el 2% p/p, al menos aproximadamente el 3% p/p o aproximadamente el 5% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

30 en el plazo de las primeras 3 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 35% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 35% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30% p/p o aproximadamente el 25% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

35 en el plazo de las primeras 3 horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 70% p/p, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 65% p/p, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 60% p/p, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 50% p/p, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 35% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30% p/p o aproximadamente el 20% p/p, o aproximadamente el 25% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

40 en el plazo de las primeras 4 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 92% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 92% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 80% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 70% p/p, desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 60% p/p, desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 55% p/p, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 50% p/p o aproximadamente el 35% p/p, o aproximadamente el 40% p/p, o aproximadamente el 45% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

45 en el plazo de las primeras 5 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 94% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 94% p/p, desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 90% p/p, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 35% hasta aproximadamente el 80% p/p, desde aproximadamente el 35% hasta aproximadamente el 75% p/p, desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 70% p/p, desde aproximadamente el 45% hasta aproximadamente el 70% p/p, desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 60% p/p, desde aproximadamente el 55% hasta aproximadamente el 70% p/p, o aproximadamente el 45% p/p, o aproximadamente el 50% p/p, o aproximadamente el 55% p/p, o aproximadamente el 60% p/p, o aproximadamente el 65% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

50 en el plazo de las primeras 6 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 60% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 60% p/p, desde

aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 55% p/p, o aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

5 en el plazo de las primeras 6 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 95% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 35% hasta aproximadamente el 95% p/p, desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 90% p/p, desde aproximadamente el 45% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 55% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 65% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 70% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 75% hasta aproximadamente el 85% p/p, o aproximadamente el 65% p/p, o aproximadamente el 70% p/p, o aproximadamente el 75% p/p, o aproximadamente el 80% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

15 en el plazo de las primeras 7 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 98% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 45% hasta aproximadamente el 98% p/p, desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 98% p/p, desde aproximadamente el 55% hasta aproximadamente el 98% p/p, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 98% p/p, desde aproximadamente el 65% hasta aproximadamente el 98% p/p, desde aproximadamente el 70% hasta aproximadamente el 98% p/p, desde aproximadamente el 75% hasta aproximadamente el 95% p/p, desde aproximadamente el 80% hasta aproximadamente el 95% p/p, desde aproximadamente el 85% hasta aproximadamente el 95% p/p, o aproximadamente el 75% p/p, o aproximadamente el 80% p/p, o aproximadamente el 85% p/p, o aproximadamente el 90% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

25 en el plazo de las primeras 9 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 85% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 80% p/p, o aproximadamente el 75% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

30 en el plazo de las primeras 9 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 99% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 99% p/p, desde aproximadamente el 70% hasta aproximadamente el 99% p/p, desde aproximadamente el 80% hasta aproximadamente el 99% p/p, desde aproximadamente el 90% hasta aproximadamente el 99% p/p, o aproximadamente el 95% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.

35 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, caracterizada porque consiste en una forma farmacéutica de liberación controlada adaptada para liberar éster dialquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) y/o éster monoalquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, según un perfil de disolución *in vitro* cuando se mide según la USP en ácido clorhídrico 0,1 N durante las primeras 2 horas y luego tampón fosfato 0,05 M a un pH de 6,5 ó 6,8,

40 en la que se libera como máximo el 5% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 2 horas tras el inicio de la prueba, y/o

en la que se libera desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 75% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 3 horas tras el inicio de la prueba, y/o

45 en la que se libera desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 90% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 4 horas tras el inicio de la prueba, y/o

en la que se libera desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 90% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 5 horas tras el inicio de la prueba, y/o

en la que se libera desde aproximadamente el 70% hasta aproximadamente el 95% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 6 horas tras el inicio de la prueba, y/o

50 en la que se libera desde aproximadamente el 75% hasta aproximadamente el 97% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 7 horas tras el inicio de la prueba.

55 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, caracterizada porque consiste en una forma farmacéutica de

liberación controlada adaptada para liberar éster dialquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) y/o un éster monoalquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, según un perfil de disolución *in vitro* cuando se mide según la USP en ácido clorhídrico 0,1 N durante las primeras 2 horas y luego tampón fosfato 0,05 M a un pH de 6,5 ó 6,8, en la que se libera como máximo el 5% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 2 horas tras el inicio de la prueba, en la que se libera desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 75% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 3 horas tras el inicio de la prueba, en la que se libera desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 90% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 4 horas tras el inicio de la prueba, en la que se libera desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 90% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 5 horas tras el inicio de la prueba, en la que se libera desde aproximadamente el 70% hasta aproximadamente el 95% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 6 horas tras el inicio de la prueba, en la que se libera desde aproximadamente el 75% hasta aproximadamente el 97% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 7 horas tras el inicio de la prueba, y en la que ese libera al menos el 85% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 8 horas tras el inicio de la prueba.

En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, caracterizada porque consiste en una forma farmacéutica de liberación controlada adaptada para liberar éster dialquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) y/o éster monoalquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, según un perfil de disolución *in vitro* cuando se mide según la USP en ácido clorhídrico 0,1 N durante las primeras 2 horas y luego tampón fosfato 0,05 M a un pH de 6,5 ó 6,8,

en la que se libera como máximo el 5% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 2 horas tras el inicio de la prueba, y/o

en la que se libera desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 3 horas tras el inicio de la prueba, y/o

en la que se libera desde aproximadamente el 45% hasta aproximadamente el 70% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 4 horas tras el inicio de la prueba, y/o

en la que se libera desde aproximadamente el 65% hasta aproximadamente el 85% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 5 horas tras el inicio de la prueba, y/o

en la que se libera desde aproximadamente el 75% hasta aproximadamente el 90% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 6 horas tras el inicio de la prueba.

Aún en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, caracterizada porque consiste en una forma farmacéutica de liberación controlada adaptada para liberar éster dialquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) y/o éster monoalquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, según un perfil de disolución *in vitro* cuando se mide según la USP en ácido clorhídrico 0,1 N durante las primeras 2 horas y luego tampón fosfato 0,05 M a un pH de 6,5 ó 6,8, en la que se libera como máximo el 5% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 2 horas tras el inicio de la prueba, en la que se libera desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 3 horas tras el inicio de la prueba, en la que se libera desde aproximadamente el 45% hasta aproximadamente el 70% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 4 horas tras el inicio de la prueba, en la que se libera desde aproximadamente el 65% hasta aproximadamente el 85% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 5 horas tras el inicio de la prueba, en la que se libera desde aproximadamente el 75% hasta aproximadamente el 90% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 6 horas tras el inicio de la prueba, y en la que se libera al menos el 80% de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 7 horas tras el inicio de la prueba.

Aún en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, caracterizada porque consiste en una forma farmacéutica de liberación controlada adaptada para liberar éster dialquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) y/o éster monoalquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico o una sal

farmacéuticamente aceptable de los mismos a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, según un perfil de disolución *in vitro* cuando se mide según la USP en ácido clorhídrico 0,1 N durante las primeras 2 horas y luego tampón fosfato 0,05 M a un pH de 6,5 ó 6,8,

5 en la que se libera como máximo el 5% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 2 horas tras el inicio de la prueba, y/o

en la que se libera desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 75% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 3 horas tras el inicio de la prueba, y/o

en la que se libera desde aproximadamente el 70% hasta aproximadamente el 90% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 4 horas tras el inicio de la prueba, y/o

10 en la que se libera desde aproximadamente el 80% hasta aproximadamente el 90% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 5 horas tras el inicio de la prueba.

Aún en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, caracterizada porque consiste en una forma farmacéutica de liberación controlada adaptada para liberar éster dialquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) y/o éster monoalquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado, según un perfil de disolución *in vitro* cuando se mide según la USP en ácido clorhídrico 0,1 N durante las primeras 2 horas y luego tampón fosfato 0,05 M a un pH de 6,5 ó 6,8, en la que se libera como máximo el 5% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 2 horas tras el inicio de la prueba, en la que se libera desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 75% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 3 horas tras el inicio de la prueba, en la que se libera desde aproximadamente el 70% hasta aproximadamente el 90% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 4 horas tras el inicio de la prueba, en la que se libera desde aproximadamente el 80% hasta aproximadamente el 90% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 5 horas tras el inicio de la prueba y en la que se libera aproximadamente al menos el 90% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición en el plazo de las primeras 6 horas tras el inicio de la prueba.

30 *Liberación a lo largo de un desplazamiento gradual del pH (método de "cambio de la mitad")*

A continuación se facilita una descripción de realizaciones específicas, en las que el éster de ácido fumárico se libera dependiendo del pH y en las que el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran dos o más veces al día. Ejemplos de principios de formulación adecuados son por ejemplo composiciones dotadas de un recubrimiento entérico o hidrogeles de un tipo descrito por Zentner *et al* (documento US 6.537.584) y Bae (documento US 5.484.610), que se incorporan en el presente documento como referencia. Ejemplos adicionales de principios de formulación adecuados son por ejemplo composiciones dotadas de un recubrimiento de difusión tal como un recubrimiento de difusión de liberación controlada, materiales particulados de matriz o comprimidos de matriz, hidrogeles, sistemas de administración de fármacos de dosis pulsada, coformulación con concentrado de vitamina E o etanol, TPGS, aceite de maíz y cera, etc., incluyendo cualquiera de los principios de formulación mencionados anteriormente, opcionalmente con un recubrimiento entérico.

El método de "cambio de la mitad" se ha desarrollado específicamente para preparaciones de liberación sostenida o con recubrimiento entérico. Este método abarca reemplazar cada hora la mitad del medio de disolución por una alícuota de medio de disolución neutro (para simular el paso por el tubo digestivo con respecto al ligero desplazamiento de los valores de pH desde el duodeno hasta el íleo). El enfoque se describe en la siguiente tabla:

Tiempo desde el inicio (horas)	Razón de fluido gástrico simulado / fluido intestinal simulado (%)	valor de pH
0-1	100/0	1,3
1-2	50/50	2,4
2-3	25/75	6,2
3-4	12,5/87,5	6,8
4-5	6,25/93,75	7,1

## ES 2 387 192 T3

5-6	~3/97	7,2
6-7	~1/99	7,3
7-8	~0/100	7,3

La composición del fluido gástrico simulado puede encontrarse por ejemplo en la farmacopea estadounidense (USP) 2005:

5 se disuelven 2,0 g de NaCl y 3,2 g de pepsina purificada, derivada de la mucosa gástrica porcina, con una actividad de 800 a 2500 unidades por mg de proteína, en 7,0 ml de ácido clorhídrico y agua suficiente para preparar 1000 ml. La disolución de prueba resultante tiene un pH de aproximadamente 1,2.

Se encuentra otra composición del fluido gástrico simulado en la norma alemana E DIN 19738 (Norma Industrial Alemana):

10 100 ml de fluido gástrico sintético/simulado contienen 290 mg de NaCl, 70 mg de KCl, 27 mg de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y HCl suficiente para ajustar el pH a 2,0. Además, contiene 100 mg de pepsina y 300 mg de mucina.

La composición del fluido intestinal simulado puede encontrarse por ejemplo en la farmacopea estadounidense (USP) 2005:

15 se disuelven 6,8 g de fosfato de potasio monobásico en 250 ml de agua. Se mezclan y se añaden 77 ml de hidróxido de sodio 0,2 N y 500 ml de agua. Se añaden 10,0 g de pancreatina, se mezcla la disolución y se ajusta a un pH de  $6,80 \pm 0,1$  añadiendo o bien hidróxido de sodio 0,2 N o bien ácido clorhídrico 0,2 N. Se diluye la disolución resultante con agua hasta 1000 ml.

Se encuentra otra composición del fluido intestinal simulado en la norma alemana E DIN 19738 (Norma Industrial Alemana):

20 100 ml de fluido intestinal sintético/simulado contienen 30 mg de KCl, 50 mg de  $\text{CaCl}_2$ , 20 mg de  $\text{MgCl}_2$  y  $\text{NaHCO}_3$  suficiente para ajustar el pH a 7,5. Además, contiene 30 mg de tripsina, 900 mg de pancreatina, 900 mg de bilis liofilizada y 30 mg de urea.

En una realización preferida de la presente invención, se lleva a cabo el método de "cambio de la mitad" con el fluido gástrico simulado y el fluido intestinal simulado tal como se define por la USP 2005.

25 En otra realización de la presente invención, se lleva a cabo el método de "cambio de la mitad" con el fluido gástrico simulado y el fluido intestinal simulado tal como se define por la USP 2005, pero sin las proteínas (es decir, sin la pepsina en el fluido gástrico simulado, y sin la pancreatina en el fluido intestinal simulado).

30 Por consiguiente, en un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos ( $\text{C}_1\text{-C}_5$ ) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos ( $\text{C}_1\text{-C}_5$ ) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* según el método de "cambio de la mitad", es tal como sigue:

en el plazo de las primeras 3 horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 40% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% p/p, o aproximadamente el 30% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

35 en el plazo de las primeras 3 horas tras el inicio de la prueba se libera al menos aproximadamente el 12% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 12% hasta aproximadamente el 50% p/p, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 45% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 40% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% p/p, desde aproximadamente el 22% hasta aproximadamente el 35% p/p, o aproximadamente el 25% p/p, o aproximadamente el 30% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

en el plazo de las primeras 4 horas tras el inicio de la prueba se libera desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 40% p/p, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 40% p/p, o aproximadamente el 40% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

45 en el plazo de las primeras 4 horas tras el inicio de la prueba se libera al menos aproximadamente el 76% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 76% hasta aproximadamente el 95% p/p, desde aproximadamente el 80% hasta aproximadamente el 90% p/p, o aproximadamente el 80% p/p, o aproximadamente el 85% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

5 en el plazo de las primeras 4 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 40% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40% p/p, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 35% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30% p/p, o aproximadamente el 25% p/p, o aproximadamente el 30% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

10 en el plazo de las primeras 6 horas tras el inicio de la prueba se libera al menos aproximadamente el 81% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 81% hasta aproximadamente el 96% p/p, desde aproximadamente el 85% hasta aproximadamente el 95% p/p, desde aproximadamente el 85% hasta aproximadamente el 90% p/p, o aproximadamente el 80% p/p, o aproximadamente el 85% p/p, o aproximadamente el 90% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

15 en el plazo de las primeras 6 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 50% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 50% p/p, desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 45% p/p, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 45% p/p, o aproximadamente el 40% p/p, o aproximadamente el 45% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

20 en el plazo de las primeras 7 horas tras el inicio de la prueba se libera al menos aproximadamente el 82% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 82% hasta aproximadamente el 99% p/p, desde aproximadamente el 85% hasta aproximadamente el 99% p/p, desde aproximadamente el 85% hasta aproximadamente el 95% p/p, o aproximadamente el 90% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

25 en el plazo de las primeras 7 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 65% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 65% p/p, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 65% p/p, desde aproximadamente el 35% hasta aproximadamente el 60% p/p, desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 60% p/p, desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 60% p/p, o aproximadamente el 55% p/p, o aproximadamente el 60% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

en el plazo de las primeras 8 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 85% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 80% p/p, o aproximadamente el 75% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

30 en el plazo de las primeras 8 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 92% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 92% p/p, desde aproximadamente el 35% hasta aproximadamente el 90% p/p, desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 45% hasta aproximadamente el 80% p/p, desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 75% p/p, desde aproximadamente el 55% hasta aproximadamente el 75% p/p, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 75% p/p, o aproximadamente el 65% p/p, o aproximadamente el 70% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

35 en el plazo de las primeras 12 horas tras el inicio de la prueba se libera al menos aproximadamente el 80% p/p tal como, por ejemplo, aproximadamente el 80% p/p o más, aproximadamente el 85% p/p o más, aproximadamente el 90% p/p o más o aproximadamente el 95% p/p o más de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.

#### **Liberación lenta**

45 A continuación se facilita una descripción de realizaciones específicas, en las que el éster de ácido fumárico se libera de una manera lenta o retardada en las que el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran dos o más veces al día. Ejemplos de principios de formulación adecuados son cualquiera de los descritos anteriormente.

50 Por consiguiente, en un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando agua como medio de disolución, es tal como sigue:

55 en el plazo de las primeras 6 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 35% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 35% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30% p/p, o aproximadamente el 25% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

en el plazo de las primeras 8 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 60% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 60% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 55% p/p, o aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

5 en el plazo de las primeras 10 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 85% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 85% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 80% p/p, o aproximadamente el 75% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

10 en el plazo de las primeras 12 horas tras el inicio de la prueba se libera al menos aproximadamente el 80% p/p tal como, por ejemplo, aproximadamente el 80% p/p o más tal como, por ejemplo, aproximadamente el 85% p/p o más, aproximadamente el 90% p/p o más o aproximadamente el 95% p/p o más de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.

### Composiciones diseñadas para administrarse una vez al día

#### *Liberación independiente del pH*

15 A continuación se facilita una descripción de realizaciones específicas, en las que el éster de ácido fumárico se libera independientemente del pH y en las que el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran una vez al día. Ejemplos de principios de formulación adecuados son por ejemplo composiciones dotadas de un recubrimiento de difusión tal como un recubrimiento de difusión de liberación controlada, materiales particulados de matriz o comprimidos de matriz, hidrogeles, sistemas de administración de fármacos de dosis pulsada, coformulación con concentrado de vitamina E o etanol, TPGS, aceite de maíz y cera, etc., incluyendo cualquiera de los principios de formulación mencionados anteriormente.

20 Por consiguiente, en un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando agua como medio de disolución, es tal como sigue:

25 en el plazo de las primeras 9 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 60% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 60% p/p, desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 55% p/p, o aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

30 en el plazo de las primeras 13,5 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 85% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 80% p/p, o aproximadamente el 75% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

35 en el plazo de las primeras 18 horas tras el inicio de la prueba se libera al menos aproximadamente el 80% p/p tal como, por ejemplo, aproximadamente el 80% p/p o más, aproximadamente el 85% p/p o más, aproximadamente el 90% p/p o más o aproximadamente el 95% p/p o más de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

40 la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición se libera en el plazo de las primeras 18 horas tras el inicio de la prueba.

#### *Liberación controlada por pH*

45 A continuación se facilita una descripción de realizaciones específicas, en las que el éster de ácido fumárico se libera dependientemente del pH y en las que el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran una vez al día. Ejemplos de principios de formulación adecuados son por ejemplo composiciones dotadas de un recubrimiento entérico o hidrogeles de un tipo descrito por Zentner *et al* (documento US 6.537,584) y Bae (US 5.484.610). Ejemplos adicionales de principios de formulación adecuados son por ejemplo composiciones dotadas de un recubrimiento de difusión tal como un recubrimiento de difusión de liberación controlada, materiales particulados de matriz o comprimidos de matriz, hidrogeles, sistemas de administración de fármacos de dosis pulsada, coformulación con concentrado de vitamina E o etanol, TPGS, aceite de maíz y cera etc., incluyendo cualquiera de los principios de formulación mencionados anteriormente, opcionalmente con un recubrimiento entérico.

50 Por consiguiente, en un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete



aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 55% p/p, o aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

5 en el plazo de las primeras 12 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 99% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 99% p/p, desde aproximadamente el 70% hasta aproximadamente el 99% p/p, desde aproximadamente el 80% hasta aproximadamente el 99% p/p, desde aproximadamente el 90% hasta aproximadamente el 99% p/p, o aproximadamente el 95% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

10 en el plazo de las primeras 13,5 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 85% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente 85% p/p, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 80% p/p, o aproximadamente el 75% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.

*Liberación a lo largo de un desplazamiento gradual del pH (método de "cambio de la mitad")*

15 A continuación se facilita una descripción de realizaciones específicas, en las que el éster de ácido fumárico se libera dependiendo del pH y en las que el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran una vez al día. Ejemplos de principios de formulación adecuados son por ejemplo composiciones dotadas de un recubrimiento entérico o hidrogeles de un tipo descrito por Zentner *et al* (documento US 6.537.584) y Bae (documento US 5.484.610), que se incorporan en el presente documento como referencia. Ejemplos adicionales de principios de formulación adecuados son por ejemplo composiciones dotadas de un recubrimiento de 20 difusión tal como un recubrimiento de liberación controlada, materiales particulados de matriz o comprimidos de matriz, hidrogeles, sistemas de administración de fármacos de dosis pulsada, coformulación con concentrado de vitamina E o etanol, TPGS, aceite de maíz y cera etc., incluyendo cualquiera de los principios de formulación mencionados anteriormente, opcionalmente con un recubrimiento entérico.

25 Por consiguiente, en un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* según el método de "cambio de la mitad", es tal como sigue:

30 en el plazo de las primeras 3 horas tras el inicio de la prueba se libera al menos aproximadamente el 12% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 12% hasta aproximadamente el 60% p/p, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 50% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 40% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% p/p, o aproximadamente el 25% p/p, o aproximadamente el 30% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

35 en el plazo de las primeras 4 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 35% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 35% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30% p/p, o aproximadamente el 25% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

40 en el plazo de las primeras 5 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 45% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 45% p/p, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 40% p/p, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 35% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30% p/p, o aproximadamente el 25% p/p, o aproximadamente el 30% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

45 en el plazo de las primeras 7 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 65% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 65% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 60% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 50% p/p, desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 45% p/p, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 45% p/p, o aproximadamente el 40% p/p, o aproximadamente el 45% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico, y/o

50 en el plazo de las primeras 8 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 92% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 92% p/p, desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 90% p/p, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 80% p/p, desde aproximadamente el 35% hasta aproximadamente el 70% p/p, desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 65% p/p, desde aproximadamente el 45% hasta aproximadamente el 60% p/p, desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 60% p/p, o aproximadamente el 55% p/p, o aproximadamente el 60% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico 55 contenido en la composición, y/o

en el plazo de las primeras 8 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 60% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 60% p/p, desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 55% p/p, o aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

5 en el plazo de las primeras 12 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 99% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 99% p/p, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 95% p/p, desde aproximadamente el 35% hasta aproximadamente el 90% p/p, desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 45% hasta aproximadamente el 80% p/p, desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 75% p/p, desde aproximadamente el 55% hasta aproximadamente el 75% p/p, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 75% p/p, o aproximadamente el 65% p/p, o aproximadamente el 70% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

10 en el plazo de las primeras 12,5 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 85% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 60% hasta aproximadamente el 80% p/p, o aproximadamente el 75% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

15 en el plazo de las primeras 18 horas tras el inicio de la prueba se libera al menos aproximadamente el 80% p/p tal como, por ejemplo, aproximadamente el 80% p/p o más, aproximadamente el 85% p/p o más, aproximadamente el 90% p/p o más o aproximadamente el 95% p/p o más de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.

#### 20 Liberación lenta

A continuación se facilita una descripción de realizaciones específicas, en las que el éster de ácido fumárico se libera de una manera lenta o retardada en las que el patrón de liberación es adecuado para composiciones que se administran una vez al día. Ejemplos de principios de formulación adecuados son cualquiera de los descritos anteriormente.

25 Por consiguiente, en un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos ( $C_1$ - $C_5$ ) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos ( $C_1$ - $C_5$ ) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando agua como medio de disolución, es tal como sigue:

30 en el plazo de las primeras 7 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 35% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 35% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30% p/p, o aproximadamente el 25% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

35 en el plazo de las primeras 11 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 60% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 60% p/p, desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 55% p/p, o aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

40 en el plazo de las primeras 14 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 85% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente 60% hasta aproximadamente el 80% p/p, o aproximadamente el 75% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición, y/o

45 en el plazo de las primeras 18 horas tras el inicio de la prueba se libera al menos aproximadamente el 80% p/p tal como, por ejemplo, aproximadamente el 80% p/p o más, aproximadamente el 85% p/p o más, aproximadamente el 90% p/p o más o aproximadamente el 95% p/p o más de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.

Normalmente, tal como se describió anteriormente, las composiciones según la invención se diseñan para administrar la sustancia activa (es decir, el éster monoalquílico de ácido fumárico, que a su vez se metaboliza para dar ácido fumárico y que posteriormente se somete a un proceso de eliminación rápida) de una manera prolongada. Aparte de estos patrones de liberación *in vitro* característicos descritos en el presente documento, una liberación prolongada de este tipo se ve reflejada en los parámetros farmacocinéticos obtenidos tras un estudio clínico también. Por consiguiente, se contempla que la  $C_{max}$  del éster monoalquílico de ácido fumárico (que aparece en el plasma tras la hidrólisis o el metabolismo del éster dialquílico administrado) sea del mismo orden de magnitud que se describió anteriormente en la bibliografía proporcionada que una dosis similar o equivalente que se administra (es decir, la  $C_{max}$  del fumarato de monometilo en un intervalo de desde aproximadamente 0,4 hasta aproximadamente 2,0 mg/l correspondiente a una dosis oral de 120 a 240 mg de fumarato de dimetilo). Sin

5 embargo, con el fin de evitar muchas administraciones diarias frecuentes (2-4 comprimidos 1-3 veces al día), un objetivo es prolongar el periodo de tiempo en el que la concentración está dentro de la ventana terapéutica. Por consiguiente, se contempla que  $W_{50}$  (es decir, el periodo de tiempo en el que la concentración plasmática es el 50% de  $C_{max}$  o más) se prolongue en comparación con el tratamiento comercializado con al menos el 10% tal como, por ejemplo al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40% o al menos el 50%. Un  $W_{50}$  adecuado se cree que es de al menos 2 horas tal como en un intervalo de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 15 horas o desde aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 10 horas o desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 8 horas.

10 Además, se contempla que una composición de liberación controlada según la invención puede conducir a una reducción de la variación entre individuos y/o dentro de los individuos en el perfil plasmático y a una reducción de la dependencia de si la composición se toma junto con o sin alimento (una variación reducida del perfil de concentración plasmática de fumarato de monometilo cuando la composición farmacéutica se administra con o sin ingesta de alimentos simultánea). Por tanto, la composición de liberación controlada según la invención puede conducir a una reducción de la frecuencia de dosificación y/o una reducción de la dosis diaria total promedio, y/o un aumento de la eficacia a la misma dosis diaria total de la sustancia activa en comparación con Fumaderm®.

15 Pueden aplicarse diferentes modelos cinéticos, tales como de orden cero (1), de primer orden (2), raíz cuadrada (ecuación de Higuchi) (3) a la interpretación de la cinética de liberación del fármaco.

1:  $M_t = M_0 + k_0 \cdot t$

2:  $\ln M_t = \ln M + k_1 \cdot t$

20 3:  $M_t = M_0 + k_H \cdot t^{1/2}$

En estas ecuaciones,  $M_t$  es la cantidad acumulativa de fármaco liberado en cualquier punto de tiempo especificado y  $M_0$  es la dosis de sustancia activa incorporada en la composición farmacéutica.  $K_0$ ,  $K_1$  y  $K_H$  son constantes de velocidad para orden cero, primer orden y ecuación de Higuchi, respectivamente.

25 Un aspecto de la invención se refiere a un perfil de liberación de disolución de orden cero. Otro aspecto se refiere a un perfil de liberación de disolución de primer orden. Un aspecto adicional se refiere a un perfil de liberación de disolución de raíz cuadrada (ecuación de Higuchi).

30 En un aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende como sustancia activa desde el 10% hasta el 90% en peso de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos ( $C_1$ - $C_5$ ) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos ( $C_1$ - $C_5$ ) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, desde el 2% hasta el 40% en peso de polímero(s) farmacéuticamente aceptable(s) y desde el 1% hasta el 40% en peso de excipiente(s) hidrófilo(s), y opcionalmente excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

35 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende como sustancia activa desde el 40% hasta el 60% en peso de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos ( $C_1$ - $C_5$ ) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos ( $C_1$ - $C_5$ ) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, desde el 15% hasta el 25% en peso de polímero(s) farmacéuticamente aceptable(s) y desde el 2% hasta el 15% en peso de excipiente(s) hidrófilo(s), y opcionalmente excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

40 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende como sustancia activa desde el 65% hasta el 80% en peso de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos ( $C_1$ - $C_5$ ) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos ( $C_1$ - $C_5$ ) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, desde el 10% hasta el 25% en peso de polímero(s) farmacéuticamente aceptable(s) y desde el 2% hasta el 15% en peso de excipiente(s) hidrófilo(s), y opcionalmente excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

45 Ejemplos de "polímero(s) farmacéuticamente aceptable(s)" comprenden pero no se limitan a etilcelulosa, o copolímeros de ácido metacrílico/acrílico, tales como copolímero de metacrilato de amonio de tipo A y B o copolímero de ácido metacrílico A y B.

50 Ejemplos de "excipiente(s) hidrófilo(s)" comprenden pero no se limitan a polietilenglicol (PEG), povidona, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilalmidón (HES) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o un material con propiedades similares, o una combinación de los mismos.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada, en la que el polímero farmacéuticamente aceptable es etilcelulosa.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada, en la que el excipiente hidrófilo es hidroxipropilcelulosa.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada, en la que el excipiente hidrófilo es polietilenglicol.

Aún en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende como sustancia activa desde el 10% hasta el 90% en peso de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y del 2% al 40% en peso de copolímero de ácido metacrílico A y B en una razón en peso de entre 1:9 y 9:1, y opcionalmente excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende desde el 50% hasta el 90% de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se describen a continuación en el presente documento diversas formulaciones de liberación controlada, que no limitan el alcance de la presente invención, que ilustran la invención (todas las concentraciones basadas en el comprimido final):

#### 1) Gránulos

Pueden prepararse gránulos mezclando y/o granulando la sustancia activa a una concentración de aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 90%, especialmente de desde aproximadamente el 50 hasta aproximadamente el 70%, con excipientes de granulación, tales como polímeros aceptables farmacéuticos, por ejemplo etilcelulosa tal como Ethocel® NF premium, o copolímeros de ácido metacrílico/acrílico, tales como copolímero de metacrilato de amonio de tipo A y B (en una razón en peso de 1:9 a 9:1) o copolímero de ácido metacrílico A y B (en una razón en peso de 1:9 a 9:1), incorporados a una concentración de entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 40%. Pueden incorporarse excipientes hidrófilos tales como polietilenglicol (PEG), povidona, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilalmidón (HES) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) a una concentración de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 40% y/o tensioactivos aceptables farmacéuticos con valores de HLB por encima de 8 a una concentración de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 3%.

#### 2) Formulación de microcristales

La cristalización se realiza en cualquier disolvente orgánico adecuado para recristalización, tal como isopropanol, a una temperatura apropiada tal como por ejemplo entre +70°C y -20°C. Puede usarse un hidrocoloide (por ejemplo HPMC) o un tensioactivo (por ejemplo polisorbato) a una concentración apropiada para manipular el crecimiento de los cristales durante la recristalización. Puede usarse cualquier excipiente de granulación/recubrimiento, tal como polímeros farmacéuticamente aceptables, por ejemplo etilcelulosa a una concentración de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 50%, especialmente de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 35%, polimetacrilatos tales como copolímero de metacrilato de amonio de tipo A y B o copolímero de ácido metacrílico A y B. Como excipiente hidrófilo, puede hacerse mención de por ejemplo PEG 400.

#### 3) Cápsulas y sobres

Puede llenarse una cápsula (por ejemplo una cápsula de gelatina, HPMC o un derivado de almidón) o un sobre con microcristales recubiertos o gránulos recubiertos y si es necesario cantidades apropiadas de excipientes de llenado tales como alcoholes de azúcar por ejemplo manitol, y/o deslizantes.

#### 4) Comprimidos

Los comprimidos pueden basarse en o bien microcristales o bien gránulos. Cuando se llega a producir comprimidos a gran escala, especialmente en una máquina giratoria, pueden necesitarse excipientes adicionales para aumentar la capacidad de flujo o para mejorar el comportamiento de preparación de comprimidos. Como excipientes de llenado y unión, si se requiere, puede hacerse mención de por ejemplo celulosa microcristalina, tal como Avicel® 102, y celulosa a una concentración de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 60%, lactosa monohidratada cristalina, secada por pulverización o granulada por ejemplo Tablettose®, así como lactosa monohidratada anhidra, a una concentración de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 60%, alcoholes de azúcar, tales como sorbitol y manitol, a una concentración de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 40% y almidón modificado a una concentración de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 40%. Además, pueden añadirse agentes de disgregación tales como almidón y derivados de almidón tales como glicolato sódico de almidón (a una concentración de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 10%), crospovidona (a una concentración de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 10%), carboximetilcelulosa sódica (a una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10%), deslizantes tales como sílice hidratada y anhidra coloidal (a una concentración de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 4%) y lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, behenato de calcio y araquinato de calcio (a una concentración de

aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 3%) o estearilfumarato de sodio (a una concentración de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 8%).

### Dosificación

- 5 Aparte de proporcionar composiciones que tienen diferente contenido de ácido fumárico presente, la invención también proporciona por ejemplo kits que contienen dos o más envases por ejemplo con composiciones que tienen diversas cantidades del ácido fumárico incluido. Tales kits son adecuados para su uso en aquellas situaciones en las que se requiere una dosificación creciente a lo largo del tiempo. Se facilita a continuación una ampliación a escala normal de la dosificación:

Semana	Mañana	Mediodía	Tarde	Concentración
1	1	-	-	A
2	1	-	1	A
3	1	-	1	B
4	1	-	-	B
5	1	-	1	B
6	1	1	1	B
7	2	1	1	B
8	2	1	2	B
9	2	2	2	B

- 10 A corresponde a una concentración baja tal como aproximadamente 30 mg de fumarato de dimetilo (o una dosis eficaz correspondiente de otro éster de ácido fumárico)

B corresponde a una concentración superior tal como aproximadamente 120 mg de fumarato de dimetilo (o una dosis eficaz correspondiente de otro éster de ácido fumárico)

- 15 En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación controlada, en la que la cantidad de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una forma farmacéutica es de desde 90 mg hasta 360 mg de sustancia activa, tal como 90, 120, 180, 240 ó 360 mg sustancia activa. En un aspecto adicional de la invención, la cantidad de sustancia activa es de 120, 180 ó 240 mg de sustancia activa. Aún en un aspecto adicional de la invención, la cantidad de sustancia activa es de 180 ó 360 mg.

- 20 La dosificación diaria de la composición farmacéutica de liberación controlada según la invención que se administra para tratar a un paciente depende de varios factores entre los que se incluyen, sin limitación, el peso y la edad y las causas subyacentes del estado o enfermedad que va a tratarse, y está dentro de la experiencia de un médico determinar. En un aspecto de la invención, la dosificación diaria puede ser por ejemplo de desde 240 hasta 360 mg de sustancia activa administrada en de una a tres dosis, en otro aspecto de desde 360 hasta 480 mg de sustancia activa administrada en de una a tres dosis, en otro aspecto de 480 a 600 mg de sustancia activa administrada en de una a tres dosis, en otro aspecto de 600 a 720 mg de sustancia activa administrada en de una a tres dosis, en otro aspecto de 720 a 840 mg de sustancia activa administrada en de una a tres dosis, en otro aspecto de 840 a 960 mg de sustancia activa administrada en de una a tres dosis y aún en otro aspecto de 960 a 1080 mg de sustancia activa administrada en de una a tres dosis.

En un aspecto de la invención, la composición farmacéutica de liberación controlada está en forma de una cápsula.

- 25 En otro aspecto de la invención, se proporciona la composición farmacéutica de liberación controlada en forma de un comprimido, tal como un comprimido que tiene una forma que hace que sea fácil y cómodo de tragar por un paciente, por ejemplo un comprimido que tiene una forma redondeada o similar a una varilla sin ningún borde afilado.

30 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica en forma de un comprimido diseñado para dividirse en dos o más partes.

Las composiciones según la invención pueden administrarse junto con una comida o en relación con una comida, tal como por ejemplo en un periodo de tiempo que corresponde a un intervalo de desde al menos aproximadamente 30 minutos antes de una comida hasta aproximadamente 2 horas después de la comida, o la composición puede administrarse en cualquier punto específico de tiempo durante el día.

5 En una realización, la dosis diaria total se administra a la hora de acostarse, tal como hasta o aproximadamente 30 minutos antes de la hora de acostarse, hasta o aproximadamente 60 minutos antes de la hora de acostarse, hasta o aproximadamente 90 minutos antes de la hora de acostarse, hasta o aproximadamente 120 minutos antes de la hora de acostarse o hasta o aproximadamente 180 minutos antes de la hora de acostarse.

10 Se contempla que las composiciones y los kits según la invención sean adecuados para su uso en el tratamiento de uno o más de los siguientes estados:

- a. Psoriasis
- b. Artritis psoriásica
- c. Neurodermatitis
- d. Enfermedad inflamatoria del intestino, tal como

15 i. enfermedad de Crohn

ii. Colitis ulcerosa

e. Enfermedades autoinmunitarias:

i. Poliartritis

ii. Esclerosis múltiple (MS)

20 iii. Diabetes mellitus tipo I

iv. Tiroiditis de Hashimoto

v. Enfermedad de Grave

vi. LES (lupus eritematoso sistémico)

vii. Síndrome de Sjögren

25 viii. Anemia perniciosa

ix. Hepatitis crónica activa (lupoide)

x. Artritis reumatoide (AR)

xi. Neuritis óptica

Además, la composición o el kit novedoso según la invención puede usarse en el tratamiento de

30 1. Dolor tal como dolor radicular, dolor asociado con radiculopatía, dolor neuropático o ciática/dolor ciático

2. Trasplante de órganos (prevención del rechazo)

3. Sarcoidosis

4. Necrobiosis lipoídica

5. Granuloma anular

35 Se ha propuesto que la psoriasis está asociada posiblemente con la enfermedad de Crohn (Najarian DJ, Gottlieb AB, Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* Junio de 2003; 48(6):805-21), enfermedad celíaca (Ojetti V *et al*, High prevalence of celiac disease in psoriasis. *Am J Gastroenterol.* Noviembre de 2003; 98(11):2574-5.), enfermedad psiquiátrica o psicológica, tal como depresión o una crisis vital (Gupta MA, Gupta AK, Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4(12): 833-42. Y Mallbris L *et al*, Psoriasis phenotype at disease onset: clinical characterization of 400 adult cases. *J Invest Dermatol.* Marzo de 2005; 124(3):499-504.), sobrepeso, diabetes mellitus, consumo excesivo de alcohol/alcoholismo, así como artritis psoriásica.

40

5 La presente invención se refiere por tanto relates en un aspecto a un método de tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica, neurodermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedades autoinmunitarias, tales como poliartritis, esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus tipo I, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, LES (lupus eritematoso sistémico), síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, hepatitis crónica activa (lupoide), artritis reumatoide (AR) y neuritis óptica, dolor tal como dolor radicular, dolor asociado con radiculopatía, dolor neuropático o ciático/dolor ciático, trasplante de órganos (prevención del rechazo), sarcoidosis, necrobiosis lipóidica o granuloma anular, método que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesita una dosificación eficaz de una composición farmacéutica de liberación controlada según la invención.

10 La presente invención se refiere en otro aspecto al uso de una composición farmacéutica de liberación controlada según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica, neurodermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedades autoinmunitarias, tales como poliartritis, esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus tipo I, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, LES (lupus eritematoso sistémico), síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, hepatitis crónica activa (lupoide), artritis reumatoide (AR) y neuritis óptica, dolor tal como dolor radicular, dolor asociado con radiculopatía, dolor neuropático o ciático/dolor ciático, trasplante de órganos (prevención del rechazo), sarcoidosis, necrobiosis lipóidica o granuloma anular.

15 Además, la invención también se refiere a tratar a un individuo que padece uno de los estados en las listas mencionadas anteriormente, más específicamente psoriasis o artritis psoriásica, con una composición o kit según la invención, estando además dicho individuo en tratamiento con

20 a) un fármaco antipsoriásico tópico tal como 1) vitamina D o derivados de la misma (calcipotriol, calcipotrieno), 2) un corticosteroide (tal como por ejemplo betametasona, desoximetasona, fluocinolona, mometasona, hidrocortisona aceponato, fluticasona, clobetasol, clobetasona, hidrocortisona butirato, desonida, triamcinolona o hidrocortisona), 3) tazaroten, 4) ditranol, 5) tacrolimus (FK-506), y otros inhibidores de calcineurina, tales como pimecrolimus o 6) cualquier combinación de 1-5 y/o

25 b) un fármaco antipsoriásico oral tal como 1) un retinoide oral (tal como acitretina o etretinato) combinado o no combinado con PUVA, 2) ciclosporina y otros inhibidores de calcineurina, tales como ISA247, tacrolimus y pimecrolimus, 3) metotrexato, 4) hidroxiurea, 5) azatioprina, 6) sulfasalazina, 7) un derivado de fumarato (tal como por ejemplo Fumaderm® o BG-12), 8) rosiglitazona (Avandia) y otros agonistas o moduladores de  $\gamma$  activado por proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ), tales como pioglitazona, farglitazar, GW1929, GW7845, MC-555, MBX-102/MBX-10, MBX-1828, MBX-2044, CLX-0921, R-483, reglitazar, naveglitazar (LY-519818/LY-818), netoglitazona (MCC-555), CS-7017, troglitazona, ciglitazona, tesaglitazar, isaglitazona, balaglitazona, muraglitazar, TAK-654, LBM642, DRF 4158, EML 4156, T-174, TY-51501, TY-12780, VDO-52 o AMG-131(T131) o cualquier combinación de 1-8 y/o

30 c) un fármaco antipsoriásico administrado por vía parenteral tal como 1) alefacept (Amevive), 2) etanercept (Enbrel), 3) efalizumab (Raptiva), 4) onercept, 5) adalimumab (Humira) o cualquier combinación de 1-5 y/o

d) un inhibidor de TNF- $\alpha$  no mencionado en la lista bajo la sección c) anterior (por ejemplo CDP 870 o infliximab (Remicade)), administrado mediante una vía enteral o parenteral y/o

e) tisocalicitrato y/o NCX 1022 y/o IDEC-131 y/o MEDI-507, y/o

35 f) un AINE o un inhibidor de COX o LOX tal como por ejemplo un inhibidor de COX-2 o un inhibidor de COX/5-LOX, y/o

40 g) un fármaco antidiabético o antiobesidad, tal como biguanidas tales como metformina; metformina XR; una sulfonilurea tal como clorpropamida, glipizida, gliclazida, gliburida/glibenclamida o glimepirida; Glucovance (metformina + gliburida); Metaglip (glipizida + metformina); un agonista o modulador de  $\gamma$  activado por proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ), tal como rosiglitazona (Avandia), pioglitazona, farglitazar, GW1929, GW7845, MC-555, MBX-102/MBX-10, MBX-1828, MBX-2044, CLX-0921, R-483, reglitazar, naveglitazar (LY-519818/LY-818), netoglitazona (MCC-555), CS-7017, troglitazona, ciglitazona, tesaglitazar, isaglitazona, balaglitazona, muraglitazar, TAK-654, LBM642, DRF 4158, EML 4156, T-174, TY-51501, TY-12780, VDO-52 o AMG-131(T131); Avandamet (rosiglitazona + metformina); Actos (pioglitazona + metformina); Avandaryl (rosiglitazona maleato + glimepirida); un benzoimidazol tal como FK-614; CS-917; TA-1095; ONO-5129; TAK-559; TAK-677/AJ-9667; un inductor de d-fenilalanina tal como senaglinida; c-3347; NBI-6024; ingliforib; BVT 3498; LY 929; inhibidores de SGLT2; CS 011; BIM 51077; R1438; R1439; R1440; R1498; R1499; AVE 0847; AVE 2268; AVE 5688; AVE 8134; TA-6666; AZD 6370; SSR 162369; TLK-17411; NN 2501; MK 431; KGA-2727; MK-767; CS-872; un antagonista del receptor beta-3 tal como N-5984; un inhibidor de alfa-glucosidasa tal como acarbosa, voglibosa o miglitol; un análogo de glinitida/meglinitida o derivado de ácido carbamoilmetilbensoeico tal como mitiglinida, repaglinida o nateglinida; un inhibidor de DPP-IV tal como LAF 237 (vildagliptina), DPP728, P93/01, P32/98, PT-630 o saxagliptina; GLP-1 o análogos de GLP-1, tales como exenatida, exenatida-LAR, liraglutida (NN 2211), ZP 10/AVE 0010, LY 307161, betatropina, CJC-1131, GTP-010, SUN E7001 o AZM 134; acetato de pramlinitida; insulina o análogos de insulina,

tales como Humalog (insulina lispro), Humulin, Novolin, Novolog/NovoRapid (insulina aspart), Apidra (insulina glulisina), Lantus (insulina glargina), Exubera, Levemir/NN 304 (insulina detemir), AERx/NN 1998, Insuman, insulina pulmonar o NN 344; sibutramina u otros bloqueantes de la recaptación presináptica de serotonina y noradrenalina; orlistat y otros inhibidores de GI lipasas; agonistas de receptores  $\beta$ 3-adrenérgicos; proteínas no acoplantes; antagonistas (específicos) de PPAR $\gamma$  (receptor  $\gamma$  activado por proliferador de peroxisomas); secretagogos de insulina; rimonabant y otros antagonistas del receptor encocannabinóide CB1; bupropión; topiramato; agonistas de leptina; factor neurotrófico ciliar; análogos peptídicos del fragmento 177-191 de la hormona de crecimiento humana; agonistas del receptor de colecistoquinina-A; agonistas de melanocortina-3; fármacos noradrenérgicos tales como fentermina, dietilpropión, fendimetrazina o benzfetamina; o cualquier combinación de los fármacos antidiabéticos o antiobesidad mencionados anteriormente, y/o

h) un fármaco potencialmente útil en el tratamiento del consumo de sustancias, por ejemplo consumo de alcohol tal como naltrexona, acamprosato, disulfiram o Vivitrex (inyección de acción prolongada de naltrexona), y/o,

i) un fármaco potencialmente útil en el tratamiento de enfermedad de Crohn tal como

1. compuestos de 5-ASA tales como sulfasalazina, formulaciones de 5-ASA orales o formulaciones de 5-ASA rectales,
2. glucocorticosteroides tales como esteroides sistémicos (por ejemplo budesonida o prednisolona) o esteroides de acción tópica (por ejemplo budesonida),
3. antibióticos tales como metronidazol o quinolonas (por ejemplo ciprofloxacino, ofloxacino, norfloxacino, levofloxacino o moxifloxacino),
4. inmunosupresores tales como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato,
5. terapias nutricionales tales como fórmulas elementales o poliméricas o pre- y probióticos,
6. terapias biológicas por ejemplo inhibidores de TNF- $\alpha$  tales como infliximab, adalimumab, CDP870, CDP571, etanercept u onercept,
7. agentes sintomáticos tales como antidiarreicos o antiespasmódicos.

Ejemplos de AINE adecuados son piroxicam, diclofenaco, nabumetona, ácidos propiónicos incluyendo naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos incluyendo ácido mefenámico, paracetamol, indometacina, sulindaco, meloxicam, apazona, pirazonas incluyendo fenilbutazona, salicilatos incluyendo aspirina.

Ejemplos de inhibidores de COX-2 adecuados son rofecoxib (Vioxx), valdecoxib (Bextra), celecoxib (Celebrex), etoricoxib (Arcoxia), lumiracoxib (Prexige), parecoxib (Dynastat), deracoxib (Deram), tiracoxib, meloxicam, nimesolida, ácido (1,1-dimetilheptil)-6a,7,10,10a-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano-carboxílico (CT-3), 2(5H)-furanona, 5,5-dimetil(1-metiletoxi)[4(metilsulfonil)fenil]-(DFP); carprofeno (RIMADYL), éster 3-[(nitrooxi)metilfenílico del ácido (acetiloxi)-benzoico (NCX4016), P54 (n.º de registro CAS 130996 0) 2,6-bis(1,1-dimetiletil)[(E)-(2-etil-1,1-dioxoisotiazolidiniliden)metil]fenol (S-2474), 5(R)-tiosulfonamida-3(2H)-benzofuranona (SVT-2016) y N-[3-(fenil-amino)oxofenoxi-4H-benzopirani]metanosulfonamida ("T-614"); o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Ejemplos de inhibidores de COX/5-LOX adecuados son licofelona (ML-3000 o ácido [2,2-dimetil-6-(4-clorofenil)-7-fenil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-5-il]-acético), di-terc-butilfenoles, tales como (E)-(5)-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenciliden)-2-etil-1,2-isotiazolidin-1,1-dióxido (S-2474), darbufelona o tebufelona y metabolitos farmacológicamente activos así como derivados tales como dihidro-dimetil-benzofurano y PGV-20229, dihidro-dimetil-benzofurano, compuestos derivados de tiofeno tales como RWJ-63556, N-hidroxi-N-metil-4-(2,3-bis-(4-metoxifenil)-tiofen-5-il)-butanamida (S19812), derivados de metoxitetrahidropirano, xantonas oxigenadas tales como 1,3,6,7-tetrahidroxixantona (noratiriol) - pirazol-tiocarbamatos, pirazoles tales como formas modificadas de compuestos que contienen fenidona o el derivado de pirazolina sustituido con tri-fluoro-benzol BW-755C, tepoxalina y derivados y di-terc-butilpirimidinas.

Se contempla que tal terapia de combinación conduzca a una respuesta terapéutica mejorada y/o una comodidad aumentada para el individuo, en comparación con dicho individuo que no se trata con la composición o el kit según la invención.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método de reducción de los efectos secundarios asociados con el tratamiento oral de cualquiera de los estados a-e y 1-5 enumerados anteriormente, método en el que el principio activo farmacéutico para tratar dicho estado se usa en combinación con uno o más de los siguientes agentes:

- a) un antiácido tal como 1) hidróxido de magnesio, 2) trisilicato de magnesio, 3) gel de hidróxido de aluminio, 3) hidrogenocarbonato de sodio, 4) magaldrat o cualquier combinación de 1-5 y/o
- b) un antagonista de histamina H-2 tal como 1) cimetidina, 2) ranitidina, 3) nizatidina, 4) famotidina, 5) roxatidina, 6) lafutadina o cualquier combinación de 1-6 y/o
- 5 c) un agente citoprotector tal como 1) sucralfato, 2) dicitratobismutato de tripotasio, 3) carbenoxolona, 4) análogos de prostaglandina E-2 tales como misoprostol, 5) ecabet, 6) cetraxato HCl, 7) teprenona, 8) troxipida, 9) clorhidrato de dicitlomina, 10) sofalcon o cualquier combinación de 1-10 y/o
- d) un inhibidor de la bomba de protones (PPI) tal como 1) omeprazol, 2) esomeprazol, 3) lansoproazol, 4) pantoprazol, 5) rabeprazol, 6) CS-526/R-105266, 7) AZD 0865, 8) soraprazán o cualquier combinación de 1-8, y/o
- 10 e) un AINE o un inhibidor de COX o LOX tal como por ejemplo un inhibidor de COX-2 o un inhibidor de COX/5-LOX, y/o
- f) pentoxifilina, por ejemplo a un intervalo de dosis de desde 400 hasta 800 mg/día.

En una realización específica, la sustancia activa es un compuesto que contiene éster de ácido fumárico. En particular, el compuesto que contiene éster de ácido fumárico es todas y cada una de las sales contenidas en Fumaderm® o Fumaraat® o Panaclar® (BG-12) o descritas en los documentos US 6.277.882, US 6.355.676 o US 6.509.376 o una formulación según la presente invención. El principio activo farmacéutico puede proporcionarse en una formulación según la presente invención, o cualquier formulación de Fumaderm® o Fumaraat® o Panaclar® o por ejemplo tal como se describe en los documentos US 6.277.882, US 6.355.676 o US 6.509.376.

Debe entenderse que esta invención no se limita a las realizaciones particulares descritas, puesto que tales pueden variar, por supuesto. Debe entenderse también que la terminología usada en el presente documento sólo es para el fin de describir realizaciones particulares, y no pretende ser limitativa, puesto que el alcance de la presente invención se limitará sólo por las reivindicaciones adjuntas. Cuando se proporciona un intervalo de valores, debe entenderse que cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior a menos que el contexto dicte claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese intervalo establecido se abarcan dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños y se abarcan dentro de la invención, sometidos a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos de los límites, intervalos que excluyen cualquiera o ambos de los límites incluidos también se incluyen en la invención. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento puede usarse también en la práctica o las pruebas de la presente invención, se describen los métodos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan en el presente documento como referencia para dar a conocer y describir los métodos y/o materiales en relación con los cuales se citan las publicaciones. Debe indicarse que tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un/o”, “una” y “el/la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Las patentes y publicaciones comentadas en el presente documento se proporcionan únicamente para su descripción antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a anticipar tal patente o publicación en virtud de invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales que puede ser necesario confirmar independientemente. Tal como resultará evidente para los expertos en la técnica tras la lectura de esta descripción, cada una de las realizaciones individuales descritas e ilustradas en el presente documento tiene componentes y características diferenciadas que pueden separarse fácilmente de o combinarse con las características de cualquiera de las otras varias realizaciones sin apartarse del alcance o espíritu de la presente invención. Las figuras mostradas en el presente documento no están necesariamente dibujadas a escala, exagerándose algunos componentes y características por claridad.

Aunque la invención anterior se ha descrito en algún detalle a modo de ilustración y ejemplo para fines de claridad de comprensión, resulta fácilmente evidente para los expertos habituales en la técnica en vista de las enseñanzas de esta invención que pueden hacerse determinados cambios y modificaciones a la misma sin apartarse del espíritu o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Preparación de comprimidos

Se mezclan 200 g de gránulos con 150 g de celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel® 102), 97,5 g de lactosa (por ejemplo Tablettose®), 10 g de carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo Ac-Di-Sol®) y 25 g de almidón durante 30 min. Entonces se añaden 10 g de estearato de magnesio y 7,5 g de dióxido de silicio amorfo (por ejemplo Aerosil® 200) y se mezcla la mezcla de polvo durante 5 min.

- 5 Se comprime esta mezcla de polvo para dar comprimidos en equipo de preparación de comprimidos (diámetro de comprimido de 10 mm, superficie de aproximadamente 280 - 300 mm<sup>2</sup>). Se dispone un recubrimiento entérico sobre los comprimidos en un procedimiento de recubrimiento en lecho fluido o recubrimiento en paila tal como se describe en el ejemplo 4.

Ejemplo 2

- 10 Preparación de comprimidos

Se mezclan 200 g de microcristales con 150 g de celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel® 102), 130 g de lactosa (por ejemplo Tablettose®), 10 g de carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo Ac-Di-Sol®) y 25 mg de almidón durante 30 min. Entonces, se añaden 10 g de estearato de magnesio y 7,5 g de dióxido de silicio amorfo y se mezcla la mezcla de polvo durante 5 min. Se comprime esta mezcla de polvo para dar comprimidos en equipo de preparación de comprimidos (diámetro de comprimido de 10 mm, superficie de aproximadamente 280 - 300 mm<sup>2</sup>). Se dispone un recubrimiento entérico sobre los comprimidos en un procedimiento de recubrimiento en lecho fluido o recubrimiento en paila tal como se describe en el ejemplo 4.

15

Ejemplo 3

Preparación de cápsulas

- 20 Se llenan cápsulas de HPMC con gránulos o microcristales y se dispone un recubrimiento entérico sobre estas cápsulas tal como se describe a continuación. En una recubridora de paila se pulveriza Eudragit® L30D-55 a temperaturas de secado de 60°C a 80°C sobre las cápsulas en una cantidad de 20 mg de material polimérico por mm<sup>2</sup>. Se añaden pigmentos y talco en una cantidad apropiada.

Ejemplo 4

- 25 Recubrimiento entérico de comprimidos

En una recubridora de paila se pulveriza Eudragit® L30D-55 a temperaturas de secado de 60°C a 80°C sobre los comprimidos en una cantidad de 6 mg de material polimérico por mm<sup>2</sup>. Se añaden pigmentos y talco en una cantidad apropiada.

Ejemplo 5

- 30 Preparación de cápsulas

Se llena una cápsula de gelatina dura de tamaño 0 con 156 mg de microcristales, preparados tal como se describe en el ejemplo 15. Se dispone un recubrimiento entérico sobre las cápsulas sumergiéndolas en una disolución de HPMCP al 5% (Pharmacoat HP 50®) en acetona cuatro veces cada lado de la cápsula.

Ejemplo 6

- 35 Preparación de gránulos

En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de fumarato de dimetilo (a continuación DMF) con 1 g de etilcelulosa (por ejemplo Ethocel® NF premium) que se disuelve en 10 ml de etanol al 96%, se hace pasar por un tamiz de 1,0 mm y se seca a de 50°C a 60°C durante 30 min. Con estos gránulos se fabrican comprimidos y cápsulas usando el mismo procedimiento que se describió en los ejemplos 1 y 3.

- 40 Ejemplo 7

Preparación de gránulos

En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con 1 g de poli(acetato de vinilo) (PVA) (por ejemplo Kollicoat® SR30) que se disuelve en 10 ml de etanol al 96%, se hace pasar a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca a de 50°C a 60°C durante 30 min.

- 45 Ejemplo 8

Preparación de gránulos

En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con 15 g de Eudragit® RL 100 en polvo. Tras añadir una cantidad apropiada de 2-propanol y hacerlos pasar a través de un tamiz de 1,00 mm, se secan los gránulos a 60°C. Con estos gránulos se fabrican comprimidos y cápsulas usando el mismo procedimiento que se describió en los ejemplos 1 y 3.

#### 5 Ejemplo 9

##### Preparación de gránulos recubiertos

10 En un procedimiento de granulación, se mezclan directamente 50 g de DMF con 5 g de Eudragit® RL30D, se hace pasar a través de un tamiz (1,00 mm) y se seca a 80°C. Tras tamizar, se recubren los gránulos en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) con 15 g de una mezcla 1:1 de Eudragit® RL30D/RS30D. Con los gránulos recubiertos pueden fabricarse comprimidos y cápsulas usando el mismo procedimiento que se describió en los ejemplos 1 y 3.

#### Ejemplo 10

##### Preparación de gránulos recubiertos

15 En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con un 20% de etilcelulosa (por ejemplo Ethocel® NF premium) que se disuelve en una cantidad apropiada de etanol al 96%. Se añade un 15% de polietilenglicol 6000 al líquido de granulación. Se hace pasar la muestra a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca a de 50°C a 60°C durante 30 min. Tras tamizar, se recubren los gránulos en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) con una mezcla 2:1 de etilcelulosa y polietilenglicol 6000 en una cantidad de 20 mg por mm<sup>2</sup> de área superficial de los gránulos. Con estos gránulos pueden fabricarse comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 3.

#### 20 Ejemplo 11

##### Preparación de gránulos recubiertos

25 En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con un 10% de etilcelulosa (por ejemplo Ethocel® NF premium) que se disuelve en una cantidad apropiada de etanol al 96%. Se añade un 6% de povidona (por ejemplo Kollidon® 25) al líquido de granulación. Se hace pasar la mezcla a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca a de 50°C a 60°C durante 30 min. Tras tamizar, se recubren los gránulos en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) con una mezcla 3:2 de etilcelulosa y povidona en una cantidad de 20 mg por mm<sup>2</sup> de área superficial de gránulos. Con estos gránulos pueden fabricarse comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 3.

#### 30 Ejemplo 12

##### Preparación de gránulos recubiertos

35 En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con un 10% de etilcelulosa (por ejemplo Ethocel® NF premium) que se disuelve en una cantidad apropiada de etanol al 96%. Se añade un 5% de hidroxipropilcelulosa (HPC) (por ejemplo Klucel®) al líquido de granulación. Se hace pasar la mezcla a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca a de 50°C a 60°C durante 30 min. Tras tamizar, se recubren los gránulos en una recubridora de lecho fluido (mini-Glatt) con una mezcla 2:1 de etilcelulosa y HPC en una cantidad de 20 mg por mm<sup>2</sup> de área superficial de gránulos. Con estos gránulos pueden fabricarse comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 3.

#### Ejemplo 13

#### 40 Preparación de gránulos recubiertos

45 En un procedimiento de granulación, se mezclan directamente 50 g de DMF con una cantidad apropiada de una dispersión acuosa de Eudragit® NE30D, se hace pasar a través de un tamiz (1,00 mm) y se seca a 80°C. Tras tamizar, se recubren los gránulos en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) con 15 g de una mezcla 1:1 de Eudragit® RL30D/RS30D. Con los gránulos recubiertos pueden fabricarse comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 3.

#### Ejemplo 14

##### Preparación de gránulos recubiertos

50 En un procedimiento de granulación, se mezclan directamente 50 g de DMF con una cantidad apropiada de una dispersión acuosa de Eudragit® RL30D, se hace pasar a través de un tamiz (1,00 mm) y se seca a 80°C. Tras tamizar, se recubren los gránulos en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) con Eudragit® NE30D. Con los

gránulos recubiertos pueden fabricarse comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 3.

#### Ejemplo 15

##### Preparación de microcristales recubiertos

5 Se prepara una disolución saturada de 50 g de DMF en 300 ml de 2-propanol a 60°C y se enfría lentamente con agitación permanente. Se separan por filtración los cristales precipitados y se secan a 50°C. Se tamizan los cristales y se usa la fracción de 315 - 710  $\mu\text{m}$  para un procedimiento de recubrimiento en o bien una recubridora de paila o bien una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt). Se pulveriza una disolución de recubrimiento de 12 g de etilcelulosa (por ejemplo Ethocel® NF premium) y 3 g de polietilenglicol 400 en 500 g de etanol a 60°C sobre la superficie del polvo. Tras secar, se tamizan los cristales recubiertos a través de un tamiz de 1,00 mm. Con estos cristales de DMF recubiertos pueden fabricarse comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 2 y 3.

#### Ejemplo 16

##### Preparación de comprimidos

15 En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con 12 g de etilcelulosa (por ejemplo Ethocel® NF premium) y 3 g de polietilenglicol 400 que se disuelve en 150 ml de etanol al 96%, se hace pasar a través de un tamiz de 1,0 mm, se seca a de 50°C a 60°C a lo largo de 30 min. y se hace pasar de nuevo a través de un tamiz de 1,0 mm. Se prepara un granulado placebo tal como sigue: se mezclan Tablettose® y Avicel® 102 en partes iguales y se granulan con un 2% de povidona (por ejemplo Kollidon® 25) disuelta en agua (c.s.), se hace pasar a través de un tamiz de 1,0 mm, se secan a de 50°C a 60° C a lo largo de 30 min. y se hacen pasar de nuevo a través de un tamiz de 1,0 mm. Se mezclan 60 partes del granulado de DMF y 38 partes del granulado placebo durante 30 minutos en una mezcladora Turbula Shaker. Se añaden una parte de Aerosil® 200 y una parte de estearato de magnesio y se mezcla la combinación de nuevo durante 5 minutos. Se comprime la combinación para dar comprimidos con un diámetro de 10 mm, un peso de aproximadamente 260 mg y una dureza de aproximadamente 50 N. Se dispone un recubrimiento entérico sobre los comprimidos usando los procedimientos descritos en el ejemplo 4.

#### Ejemplo 17

##### Preparación de comprimidos

30 En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con 12 g de etilcelulosa (por ejemplo Ethocel® NF premium) y 3 g de polietilenglicol 400 que se disuelve en 150 ml de etanol al 96%, se hace pasar a través de un tamiz de 1,0 mm, se seca a de 50°C a 60°C a lo largo de 30 min. y se hace pasar de nuevo a través de un tamiz de 1,0 mm. Se prepara un granulado placebo tal como sigue: se mezclan Tablettose® y Avicel® 102 en partes iguales y se granulan con un 2% de povidona (por ejemplo Kollidon® 25) disuelta en agua (c.s.), se hacen pasar a través de un tamiz de 1,0 mm, se secan a de 50°C a 60°C a lo largo de 30 min. y se hacen pasar de nuevo a través de un tamiz de 1,0 mm. Se mezclan 60 partes del granulado de DMF y 37 partes del granulado placebo durante 30 minutos en una mezcladora Turbula Shaker. Se añaden una parte de carboximetilcelulosa (por ejemplo Ac-Di-Sol®), una parte de Aerosil® 200 y una parte de estearato de magnesio y se mezcla la combinación de nuevo durante 5 minutos. Se comprime la combinación para dar comprimidos con un diámetro de 10 mm, un peso de aproximadamente 260 mg y una dureza de aproximadamente 50 N. Se dispone un recubrimiento entérico sobre los comprimidos usando los procedimientos descritos en el ejemplo 4.

#### Ejemplo 18

##### Preparación de microcristales recubiertos

45 Se prepara una disolución saturada de 50 g de DMF en 300 ml de 2-propanol a 60°C y se enfría lentamente con agitación permanente. Se separan por filtración los cristales precipitados y se secan a 50°C. Se tamizan los cristales y se usa la fracción de 315 - 710  $\mu\text{m}$  para un procedimiento de recubrimiento en o bien una recubridora de paila o bien una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt). Se pulveriza una disolución de recubrimiento de 12 g de etilcelulosa (por ejemplo Ethocel® NF premium) y 3 g de povidona (PVP) en 500 g de etanol a 60°C sobre la superficie de los cristales. Tras secar, se tamizan los cristales recubiertos a través de un tamiz de 1,00 mm. Con los cristales de DMF recubiertos pueden fabricarse comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 2 y 3.

#### Ejemplo 19

##### Preparación de microcristales recubiertos

5 Se prepara una disolución saturada de 50 g de DMF en 300 ml de 2-propanol a 60°C y se enfría lentamente con agitación permanente. Se separan por filtración los cristales precipitados y se secan a 50°C. Se tamizan los cristales y se usa la fracción de 315 - 710 µm para un procedimiento de recubrimiento en o bien una recubridora de paila o bien una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt). Se pulveriza una disolución de recubrimiento de 12 g de etilcelulosa (por ejemplo Ethocel® NF premium) y 3 g de hidroxipropilcelulosa (HPC) en 500 g de etanol a 60°C sobre la superficie del polvo. Tras secar, se tamizan los cristales recubiertos a través de un tamiz de 1,00 mm. Con estos cristales de DMF recubiertos pueden fabricarse comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 2 y 3.

Ejemplo 20 Preparación de microcristales

10 Se preparan cristales de DMF tal como se describe en el ejemplo 15, pero se añade directamente un 2% de etilcelulosa, en relación con la masa de los cristales, al 2-propanol antes de la precipitación de los cristales.

Ejemplo 21

Preparación de microcristales recubiertos

15 Se recubren 50 g de cristales de DMF preparados tal como se describe en el ejemplo 15 en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) a una temperatura de 80°C con 20 g de una dispersión acuosa de una mezcla 1:1 de Eudragit® RL30D/RS30D. Con estos cristales de DMF recubiertos se fabrican comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 2 y 3.

Ejemplo 22

Preparación de comprimidos

20 Se mezclan directamente cristales de DMF preparados tal como se describe en el ejemplo 15 con un 25% de Eudragit® RS PO/RL PO sólido en una razón de 1:2 y se fabrican comprimidos tal como se describe en el ejemplo 2.

Ejemplo 23

Preparación de microcristales recubiertos

25 Se recubren cristales de DMF preparados tal como se describe en el ejemplo 15 en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) con una cantidad del 5% de dispersión acuosa de poli(acetato de vinilo) (en relación con la masa de los cristales) (por ejemplo Kollicoat® SR 30D). Con estos cristales de DMF recubiertos pueden fabricarse comprimidos y cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 2 y 3.

Ejemplo 24 Preparación de gránulos

30 En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con un 15% de etilcelulosa (por ejemplo Ethocel® NF premium) que se disuelve en una cantidad apropiada de etanol al 96%. Se añade un 10% de polietilenglicol 6000 al líquido de granulación. Se hace pasar la mezcla a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca a de 50°C a 60°C durante 30 min. Con estos gránulos pueden fabricarse comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 3.

35 Ejemplo 25

Preparación de gránulos

40 En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de fumarato de dietilo (DEF) con un 15% de etilcelulosa (por ejemplo Ethocel® NF premium) que se disuelve en una cantidad apropiada de etanol al 96%. Se añade un 10% de polietilenglicol 6000 al líquido de granulación. Se hace pasar la mezcla a través de un tamiz de 1,00 mm y se seca a de 50°C a 60°C durante 30 min. Con estos gránulos pueden fabricarse comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 3.

Ejemplo 26

Preparación de comprimidos

45 Se prepara un granulado tal como se describe en el ejemplo 24 pero en lugar de PEG 6000, se añade un 10% de povidona (por ejemplo Kollidon® 25). Con esta mezcla pueden fabricarse comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 3.

Ejemplo 27

Preparación de comprimidos

Se prepara un granulado tal como se describe en el ejemplo 24 pero en lugar de PEG 6000, se añade un 10% de hidroxipropilmetilcelulosa. Con esta mezcla pueden fabricarse comprimidos o cápsulas usando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 3.

#### Ejemplo 28

5 Se recubren 50 g de cristales de DMF preparados tal como se describe en el ejemplo 15 en una recubridora de lecho fluido (Mini-Glatt) a una temperatura de 80°C con 20 g de una dispersión acuosa de una mezcla 1:1 de Eudragit® RL30D/RS30D. Se dispone un recubrimiento entérico sobre los cristales recubiertos en una recubridora de paila tal como se describe a continuación. Se pulveriza Eudragit® L30D-55 a temperaturas de secado de 60°C a 80°C sobre los cristales recubiertos en una cantidad de 6 mg de material polimérico por mm<sup>2</sup>.

10 Con estos cristales de DMF de doble recubrimiento o bien se llenan cápsulas de gelatina dura o de gelatina blanda o bien se fabrican comprimidos usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2.

#### Ejemplo 29

##### Preparación de comprimidos

15 En un procedimiento de granulación, se mezclan 50 g de DMF con 12 g de etilcelulosa (por ejemplo Ethocel® NF premium) y 3 g de hidroxipropilcelulosa (por ejemplo Klucel®) que se disuelve en 150 ml de etanol al 96%, se hace pasar a través de un tamiz de 1,0 mm, se seca a de 50°C a 60°C a lo largo de 30 min. y se hace pasar de nuevo a través de tamiz de 1,0 mm. Se mezclan Tablettose® y Advice® 102 en partes iguales y se granulan con un 2% de povidona (Kollidon® 25) disuelta en agua (c.s.). Se mezclan 60 partes del granulado de DMF y 38 partes del granulado placebo durante 30 minutos en una mezcladora Turbula Shaker. Se añaden una parte de Aerosil® 200 y una parte de estearato de magnesio y se mezcla de nuevo la combinación durante 5 minutos. Se comprime la combinación para dar comprimidos con un diámetro de 10 mm, un peso de aproximadamente 260 mg y una dureza de aproximadamente 50 N. Se dispone un recubrimiento entérico sobre los comprimidos usando el procedimiento descrito en el ejemplo 4.

#### Ejemplo 30

25 Determinación del perfil de disolución de liberación controlada por pH de cápsulas

Se determina el perfil de disolución tal como se describe en la farmacopea estadounidense usando una cesta giratoria con 6 denominados vidrios de Levy con una capacidad de 1 litro y 6 elementos de agitación de la cesta accionados por un motor eléctrico (a 100 rpm). Los vidrios de Levy se llenan con HCl 0,1 N (el baño de agua tiene una temperatura de 37°C +/- 0,5°C) y se aplican las cápsulas a las cestas. Tras 2 horas, se retira el ácido de los recipientes y se reemplaza por un medio de disolución (tampón fosfato USP, pH 6,5) y se someten a prueba durante otras 6 horas. Se toman muestras (5 ml) tras 0, 60 y 120 minutos del medio ácido, y tras 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 y 360 minutos del medio de tampón tras reemplazar el medio de disolución por tampón USP. En lugar de reemplazar la cantidad de disolución tampón extraída tras cada muestra, se tiene en cuenta la pérdida de tampón cuando se calcula la cantidad de DMF liberada. Se determina la cantidad de DMF mediante HPLC (Kontron XXX) usando una columna Merck LiChroCART RP8 5 µM, de 20 cm, atemperada a 25°C. La fase móvil consiste en una mezcla (35:65) de acetonitrilo y tampón NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>\*H<sub>2</sub>O 0,0725 mol/l ajustado a pH 3,2 con ácido fosfórico. Se fija el detector UV a una longitud de onda de 230 nm y una velocidad de flujo de 1,0 ml por minuto. Puede detectarse el pico de DMF tras un tiempo de retención de aproximadamente 5 min.

#### Ejemplo 31

40 Determinación del perfil de disolución de liberación controlada por pH de comprimidos sin recubrimiento entérico

Se determina el perfil de disolución usando 6 denominados vidrios de Levy con una capacidad de 1 litro y 6 paletas como elementos de agitación accionados por un motor eléctrico. La velocidad de rotación de las paletas es de 100 rpm. Los vidrios de Levy se llenan con tampón fosfato USP, pH 6,5 (el baño de agua tiene una temperatura de 37°C +/- 0,5°C) y se ponen los comprimidos en los vidrios de Levy. Se toman muestras (5 ml) tras 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 y 360 minutos del medio de tampón tras reemplazar el medio de disolución por tampón USP. En lugar de reemplazar la cantidad de disolución tampón extraída tras cada muestra, se tiene en cuenta la pérdida de tampón cuando se calcula la cantidad de DMF liberada. Se determina la cantidad de DMF mediante HPLC (Kontron XXX) usando una columna Merck LiChroCART RP8 5 µM, de 20 cm, atemperada a 25°C. La fase móvil consiste en una mezcla (35:65) de acetonitrilo y tampón NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>\*H<sub>2</sub>O 0,0725 mol/l ajustado a pH 3,2 con ácido fosfórico. Se fija el detector UV a una longitud de onda de 230 nm y una velocidad de flujo de 1,0 ml por minuto. Puede detectarse el pico de DMF tras un tiempo de retención de aproximadamente 5 min.

#### Ejemplo 32

Se determina el perfil de disolución de cápsulas preparadas tal como se describe en el ejemplo 5 tal como se describe en el ejemplo 30. El perfil de disolución se muestra en la figura 1.

## Ejemplo 33

Se determina el perfil de disolución de los comprimidos (antes de aplicarse el recubrimiento entérico) preparados tal como se describe en el ejemplo 16 tal como se describe en el ejemplo 31. El perfil de disolución se muestra en la figura 2.

## 5 Ejemplo 34

Se determina el perfil de disolución de los comprimidos (antes de aplicarse el recubrimiento entérico) preparados tal como se describe en el ejemplo 17 tal como se describe en el ejemplo 31. El perfil de disolución se muestra en la figura 3.

**Realizaciones adicionales según la invención**

10 Realización 1. Una composición farmacéutica que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que, tras la administración oral y en comparación con la obtenida tras la administración oral de comprimidos Fumaderm® en una dosificación equivalente, proporciona una reducción en los efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo.

15 Realización 2. La composición farmacéutica según la realización 1 en forma de una composición de liberación controlada.

20 Realización 3. Una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las primeras 2 horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M pH 6,5 como medio de disolución, es tal como sigue:

en el plazo de las primeras 3 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 70% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.

25 Realización 4. Una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las primeras 2 horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M pH 6,5 como medio de disolución, es tal como sigue:

30 en el plazo de las primeras 4 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 92% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico.

Realización 5. La composición de liberación controlada según la realización 3, en la que la liberación del éster de ácido fumárico es tal como sigue:

35 en el plazo de las primeras 4 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 92% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico.

Realización 6. La composición de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones 3-5, en la que la liberación del éster de ácido fumárico es tal como sigue:

40 en el plazo de las primeras 5 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 94% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico.

Realización 7. La composición de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones 3-6, en la que la liberación del éster de ácido fumárico es tal como sigue:

en el plazo de las primeras 6 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 95% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.

45 Realización 8. La composición de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones 3-7, en la que la liberación del éster de ácido fumárico es tal como sigue:

en el plazo de las primeras 7 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 98% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.

50 Realización 9. La composición de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones 3-8, en la que la liberación del éster de ácido fumárico es tal como sigue:

en el plazo de las primeras 9 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 99% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.

Realización 10. La composición de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones 3-9, en la que la liberación del éster de ácido fumárico es tal como sigue:

5 en el plazo de las primeras 12 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 99% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.

Realización 11. La composición farmacéutica de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que la liberación tiene un perfil de liberación cinético de orden cero, de primer orden o de raíz cuadrada (ecuación de Higuchi).

10 Realización 12. La composición farmacéutica de liberación controlada según la realización 11, en la que la liberación tiene un perfil de liberación de raíz cuadrada (ecuación de Higuchi).

15 Realización 13. La composición farmacéutica de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones 3-12, que, tras la administración oral y en comparación con la obtenida tras la administración oral de comprimidos Fumaderm® en una dosificación equivalente, proporciona una reducción en los efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo.

20 Realización 14. Una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende como sustancia activa desde el 10% hasta el 90% en peso de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, desde el 2% hasta el 40% en peso de polímero(s) farmacéuticamente aceptable(s), y desde el 1% hasta el 40% en peso de excipiente(s) hidrófilo(s), y opcionalmente excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

25 Realización 15. Una composición farmacéutica de liberación controlada según la realización 14 que comprende como sustancia activa desde el 40% hasta el 60% en peso de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, desde el 15% hasta el 25% en peso de polímero(s) farmacéuticamente aceptable(s), y desde el 2% hasta el 15% en peso de excipiente(s) hidrófilo(s), y opcionalmente excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

30 Realización 16. Una composición farmacéutica de liberación controlada según la realización 14 que comprende como sustancia activa desde el 65% hasta el 80% en peso de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, desde el 10% hasta el 25% en peso de polímero(s) farmacéuticamente aceptable(s), y desde el 2% hasta el 15% en peso de excipiente(s) hidrófilo(s), y opcionalmente excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

35 Realización 17. La composición farmacéutica de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones 14-16, en la que el polímero farmacéuticamente aceptable es etilcelulosa.

Realización 18. La composición farmacéutica de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones 14-17, en la que el excipiente hidrófilo es polietilenglicol.

Realización 19. La composición farmacéutica de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones 14-17, en la que el excipiente hidrófilo es hidroxipropilcelulosa.

40 Realización 20. La composición farmacéutica de liberación controlada que comprende como sustancia activa desde el 10% hasta el 90% en peso de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y del 2% al 40% en peso de copolímero de ácido metacrílico A y B en una razón en peso de entre 1:9 y 9:1, y opcionalmente excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

45 Realización 21. La composición farmacéutica de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones 14 y 16-20 que comprende desde el 50% hasta el 90% de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 Realización 22. La composición farmacéutica de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones 14-21 que tiene un perfil de disolución según una cualquiera de las realizaciones 3-13.

Realización 23. La composición farmacéutica de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el éster de ácido fumárico se selecciona del grupo que consiste en fumarato de dimetilo, fumarato de dietilo, fumarato de dipropilo, fumarato de dibutilo, fumarato de dipentilo, fumarato de metil-

etilo, fumarato de metil-propilo, fumarato de metil-butilo, fumarato de metil-pentilo, fumarato de monometilo, fumarato de monoetilo, fumarato de monopropilo, fumarato de monobutilo y fumarato de monopentilo, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Realización 24. La composición farmacéutica de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el éster de ácido fumárico es un éster monoalquílico (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico que está presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Realización 25. La composición de liberación controlada según la realización 24, en la que la sal es una sal de metal tal como una sal seleccionada de sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos.

10 Realización 26. La composición de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones 24 ó 25, en la que la sal es una sal de sodio, potasio, calcio, magnesio o zinc.

Realización 27. La composición farmacéutica de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones anteriores que comprende fumarato de dimetilo como sustancia activa.

Realización 28. La composición farmacéutica de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones anteriores que comprende fumarato de monometilo como sustancia activa.

15 Realización 29. La composición farmacéutica de liberación controlada según la realización 28, en la que está presente fumarato de monometilo en forma de su sal de sodio, potasio, calcio, magnesio y/o zinc.

Realización 30. La composición de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones anteriores para su administración una vez, dos veces o tres veces al día.

20 Realización 31. La composición de liberación controlada según la realización 30 para su administración una vez al día.

Realización 32. La composición de liberación controlada según la realización 30 para su administración dos veces al día.

25 Realización 33. La composición farmacéutica de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que la cantidad de uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una forma farmacéutica, es de desde 90 mg hasta 360 mg de sustancia activa.

Realización 34. La composición farmacéutica de liberación controlada según la realización 33, en la que la cantidad en es una forma farmacéutica es de 90, 120, 180, 240 ó 360 mg de sustancia activa.

30 Realización 35. La composición farmacéutica de liberación controlada según la realización 33, en la que la cantidad en una forma farmacéutica es de 120 mg de sustancia activa.

Realización 36. La composición farmacéutica de liberación controlada según la realización 33, en la que la cantidad en una forma farmacéutica es de 180 mg de sustancia activa.

35 Realización 37. La composición farmacéutica de liberación controlada según la realización 33, en la que la cantidad en una forma farmacéutica es de 240 mg de sustancia activa.

Realización 38. La composición farmacéutica de liberación controlada según la realización 33, en la que la cantidad en una forma farmacéutica es de 360 mg de sustancia activa.

Realización 39. La composición farmacéutica de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones anteriores en forma de un comprimido.

40 Realización 40. La composición farmacéutica de liberación controlada según la realización 39, en la que el comprimido tiene una forma que lo hace fácil y cómodo de tragar por un paciente.

Realización 41. La composición farmacéutica de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones 39-40, en la que el comprimido tiene una forma redondeada o similar a una varilla sin ningún borde afilado.

45 Realización 42. La composición farmacéutica de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones 39-41, en la que el comprimido se diseña para dividirse en dos o más partes.

Realización 43. La composición farmacéutica de liberación controlada según una cualquiera de las realizaciones 1-38 en forma de una cápsula.

5 Realización 44. Método de tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica, neurodermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedades autoinmunitarias, tales como poliartritis, esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus tipo I, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, LES (lupus eritematoso sistémico), síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, hepatitis crónica activa (lupoide), artritis reumatoide (AR) y neuritis óptica, dolor tal como dolor radicular, dolor asociado con radiculopatía, dolor neuropático o ciática/dolor ciático, trasplante de órganos (prevención del rechazo), sarcoidosis, necrobiosis lipoídica o granuloma anular, método que comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesita, una dosificación eficaz de una composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones 1-43.

10 Realización 45. Uso de una composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones 1-43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica, neurodermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedades autoinmunitarias, tales como poliartritis, esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus tipo I, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, LES (lupus eritematoso sistémico), síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, hepatitis crónica activa (lupoide), artritis reumatoide (AR) y neuritis óptica, dolor tal como dolor radicular, dolor asociado con radiculopatía, dolor neuropático o ciática/dolor ciático, trasplante de órganos (prevención del rechazo), sarcoidosis, necrobiosis lipoídica o granuloma anular.

15

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica de liberación controlada que comprende como sustancia activa uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionados de ésteres dialquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico y ésteres monoalquílicos (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) de ácido fumárico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
- 5 en la que la liberación del éster de ácido fumárico, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* empleando ácido clorhídrico 0,1 N como medio de disolución durante las primeras 2 horas de la prueba y luego tampón fosfato 0,05 M pH 6,5 como medio de disolución, es tal como sigue:  
en el plazo de las primeras 3 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo el 70% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición
- 10 para uso oral en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, inflamatorios o autoinmunitarios administrando una dosificación diaria de 240 a 840 mg de sustancia activa administrada en de una a tres dosis.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la liberación del éster de ácido fumárico es tal como sigue:  
15 en el plazo de las primeras 4 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo el 92% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico.
3. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que la liberación del éster de ácido fumárico es tal como sigue:  
20 en el plazo de las primeras 5 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo el 94% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico.
4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la liberación del éster de ácido fumárico es tal como sigue:  
en el plazo de las primeras 6 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo el 95% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.
- 25 5. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la liberación del éster de ácido fumárico es tal como sigue:  
en el plazo de las primeras 7 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo aproximadamente el 98% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.
- 30 6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la liberación del éster de ácido fumárico es tal como sigue:  
en el plazo de las primeras 9 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo el 99% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.
7. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la liberación del éster de ácido fumárico es tal como sigue:  
35 en el plazo de las primeras 12 horas tras el inicio de la prueba se libera como máximo el 99% p/p de la cantidad total del éster de ácido fumárico contenido en la composición.
8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la administración de una dosificación diaria de desde 360 hasta 480 mg de sustancia activa administrada en de una a tres dosis.
- 40 9. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la administración de una dosificación diaria de desde 480 hasta 600 mg de sustancia activa administrada en de una a tres dosis.
10. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la administración de una dosificación diaria de desde 600 hasta 720 mg de sustancia activa administrada en de una a tres dosis.
- 45 11. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la administración de una dosificación diaria de desde 720 hasta 840 mg de sustancia activa administrada en de una a tres dosis.

12. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su administración una vez, dos veces o tres veces al día.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, para su administración una vez al día.
14. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, para su administración dos veces al día.
- 5 15. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica, neurodermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedades autoinmunitarias, tales como poliartritis, esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus tipo I, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, LES (lupus eritematoso sistémico), síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, hepatitis crónica activa (lupoides), artritis reumatoide (AR) y neuritis óptica, dolor tal como dolor radicular, dolor asociado con radiculopatía, dolor neuropático o ciático/dolor ciático, trasplante de órganos (prevención del rechazo), sarcoidosis, necrobiosis lipóidica o granuloma anular.
- 10 16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de psoriasis.
- 15 17. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple (EM).
18. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide (AR).

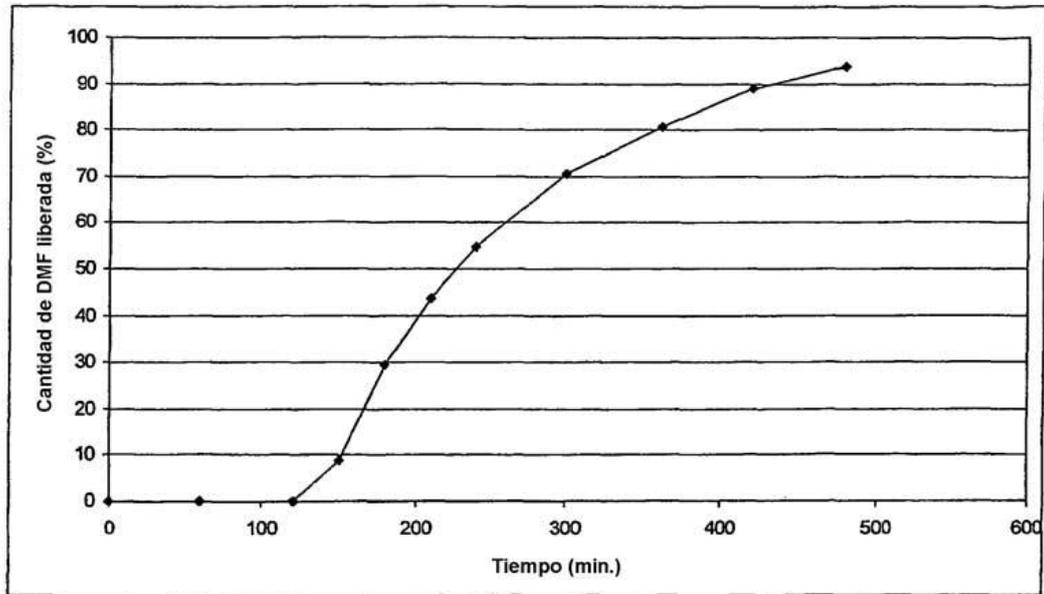


Fig. 1

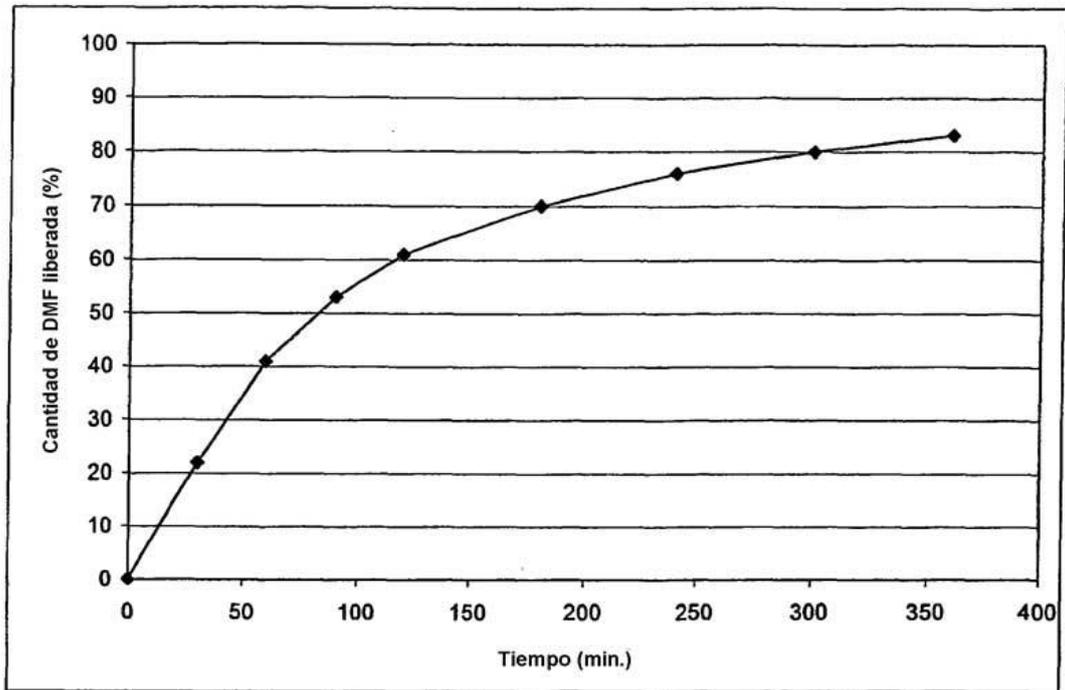


Fig. 2

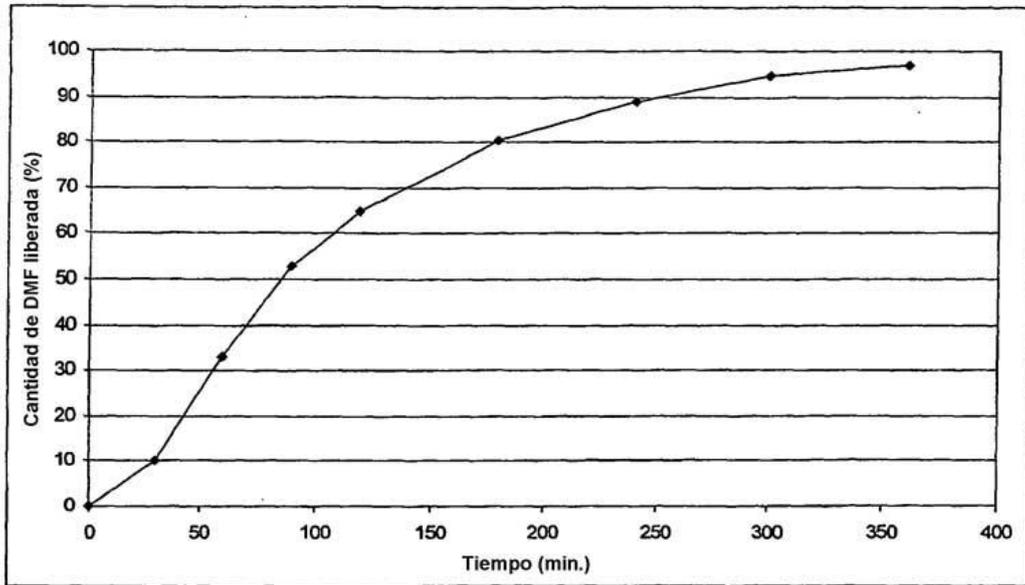


Fig. 3